



HAL
open science

Ostéoporose: stratégies de prévention et de traitement

Christian Alexandre, Claude Baudoin, Gérard Bréart, Thierry Constants,
Catherine Cormier, Pierre Delmas, Marie-Eve Joël, Catherine Le Gales,
Patrice Lopes, Jean-François Savouret, et al.

► To cite this version:

Christian Alexandre, Claude Baudoin, Gérard Bréart, Thierry Constants, Catherine Cormier, et al..
Ostéoporose: stratégies de prévention et de traitement. [Rapport de recherche] Institut national de
la santé et de la recherche médicale(INSERM). 1996, 230 p., figures et graphiques. hal-01570635

HAL Id: hal-01570635

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570635>

Submitted on 31 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Ostéoporose

*Stratégies de prévention
et de traitement*



Expertise Collective

INSERM

Ostéoporose

*Stratégies de prévention
et de traitement*

Ostéoporose

*Stratégies de prévention
et de traitement*



Dans la même collection :

La Grippe : Stratégies de vaccination. 1994

Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque
cardiovasculaire. 1994

Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention ? 1995

Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996

Catalogage Electre-Bibliographie

Ostéoporose : stratégies de prévention et de traitement. - Paris : INSERM, 1996. - (Expertise collective)
ISBN 2-85598-676-1

RAMEAU : Ostéoporose : prévention
 Ostéoporose : thérapeutique
 femmes âgées : maladies

DEWEY : 616.57 : Maladies. Maladies de l'appareil locomoteur

Public concerné : Spécialiste du domaine.

© Les Éditions INSERM, 1996

101, rue de Tolbiac
75013 Paris

ISBN 2 85598-676-1

ISSN 1264-1782



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.
Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC - 3, rue d'Hautefeuille - 75006 Paris).

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM, dans le cadre de la procédure d'expertise collective pour répondre aux questions posées par le Ministère du Travail et des Affaires Sociales - Direction Générale de la Santé - sur les stratégies de prévention de l'ostéoporose et des fractures.

Il s'appuie sur les données scientifiques en date du premier semestre 1996. Plus de 1 000 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'Expertise Collective « Ages de la Vie, Infections, Environnement » (INSERM SC 14, Département du partenariat pour le développement économique et social) a assuré la préparation et le suivi de cette expertise collective. Il a travaillé avec les services de documentation pour la recherche bibliographique et pour la fourniture des articles (Département information et communication).

Groupe d'experts et auteurs

Pr Christian ALEXANDRE, chef du service de rhumatologie, Hôpital de Bellevue, Saint-Étienne

Dr Claude BAUDOIN, épidémiologiste, INSERM U 21, Villejuif

Dr Gérard BRÉART, épidémiologiste, directeur de l'unité de recherches épidémiologiques sur la santé des femmes et des enfants, INSERM U 149, Paris, Président du groupe

Pr Thierry CONSTANS, service de médecine interne et de gériatrie, Hôpital de l'Ermitage, CHU de Tours

Dr Catherine CORMIER, service de rhumatologie, Hôpital Cochin, Paris

Pr Pierre DELMAS, chef de service adjoint de rhumatologie et pathologie osseuse, directeur de l'unité INSERM U 403, Hôpital Edouard Herriot, Lyon

Dr Marie-Eve JOËL, économiste, Laboratoire d'Economie et de Gestion des Organisations de Santé, Université de Paris IX, Paris

Dr Catherine LE GALES, économiste, INSERM U 357, Hôpital de Bicêtre, Paris

Pr Patrice LOPES, chef du service de gynécologie-obstétrique, CHU de l'Hôtel-Dieu, Nantes

Dr Jean-François SAVOURET, endocrinologie, INSERM U 135, Hôpital de Bicêtre, Paris

Dr Monique THOMASSET, responsable de l'équipe « Vitamine D, gènes des calbindines-D » INSERM U 120, Hôpital Robert-Debré, Paris

Pr Bruno VELLAS, service de médecine interne et gériatrie, CHU Purpan-Casselardit, Toulouse

Pr Marie-Christine de VERNEJOU, biologie cellulaire et moléculaire de l'os et du cartilage, directeur de l'unité INSERM U 349, Hôpital Lariboisière, Paris

A été auditionnée

Dr Patricia DARGENT-MOLINA, épidémiologiste, INSERM U 149, Paris

Est remercié pour ses suggestions

Pr Pierre-Jean MEUNIER, chef du service de pathologie osseuse, Hôpital Edouard-Herriot, Lyon

A assuré, au nom de la Direction générale de la santé, le suivi de cette expertise :

Dr Danièle MISCHLICH, médecin de santé publique, Ministère du Travail et des Affaires Sociales

Coordination scientifique et éditoriale

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'Expertise Collective, INSERM SC14
Dominique VUILLAUME, responsable du service du partenariat social au DPES
Emmanuelle CHOLLET et Marie-Christine CLUGNET, attachés scientifiques

Assistance bibliographique et éditoriale

Myriam CACHELOU, documentaliste, Centre de documentation INSERM
Philippe GUILLIAUMET, directeur du service commun 2 de l'INSERM
Marie-Laure HAMON, chargé de mission au service du partenariat social
Claudine GEYNET et Michèle DODEUR, Editions INSERM (DIC)
Avec l'assistance technique de Florence LESECQ

Sommaire

AVANT-PROPOS	1
PARTIE I – DONNÉES BIOLOGIQUES	3
1. Facteurs de croissance et cytokines	11
2. Stéroïdes sexuels	21
3. Calcitonine et hormones calciotropes	35
PARTIE II – ÉVALUATIONS CLINIQUES	43
4. Techniques d'évaluation de la perte osseuse	49
5. Marqueurs biochimiques du remodelage osseux	63
PARTIE III – DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET SOCIO-ÉCONOMIQUES ..	73
6. Épidémiologie descriptive	77
7. Chutes et traumatismes chez la personne âgée	95
8. Analyse économique de la prise en charge de l'ostéoporose	107
PARTIE IV – FACTEURS DE RISQUES	131
9. Déterminisme génétique	135
10. Facteurs nutritionnels	141
11. Facteurs environnementaux	157
PARTIE V – STRATÉGIES DE TRAITEMENT ET DE PRÉVENTION	163
12. Traitement hormonal substitutif de la ménopause	169
13. Traitements hormonaux non stéroïdiens, bisphosphonates et fluor	191
14. Effets du calcium et de la vitamine D	205
15. Prévention non pharmacologique	215
SYNTHÈSE	229



Avant-propos

L'ostéoporose constitue à l'heure actuelle un problème de santé publique considérable, tant par la proportion croissante de femmes qui en est atteinte que par ses répercussions sur la qualité de vie des patients. La Direction Générale de la Santé (DGS) a souhaité que l'INSERM réalise une expertise collective sur les différents aspects de la pathologie ostéoporotique pour l'aider dans la définition de nouvelles actions de prévention de l'ostéoporose. A cette fin, l'Institut a constitué un groupe pluridisciplinaire de treize experts, chercheurs ou cliniciens, épidémiologistes, rhumatologues, physiopathologistes, économistes, gynécologues, gérontologues.

Pour envisager des stratégies de prévention et de traitement de l'ostéoporose, il a semblé nécessaire d'élaborer un plan de travail permettant de répondre aux questions suivantes :

- Quels sont les mécanismes biologiques qui sont impliqués dans la perte osseuse ?
- Quelles sont les méthodes physiques et biochimiques pour évaluer le risque de fracture ?
- Quels sont les facteurs de risques significatifs de l'ostéoporose ?
- Comment évolue l'épidémiologie de l'ostéoporose ?
- Combien coûte la prise en charge de l'ostéoporose ?
- Quelles populations faut-il dépister ?
- Quels sont les moments-clés de la prévention et du traitement ?
- Quelle est la place du traitement hormonal substitutif dans la prévention de l'ostéoporose ?

Enfin, pour permettre l'élaboration de programmes de prévention des fractures ostéoporotiques, le groupe a traité les points suivants :

- Quels sont les traitements de l'ostéoporose, préventifs des fractures ostéoporotiques ?
- Quelles sont les conditions d'une meilleure prévention des chutes chez la personne âgée ?

La base documentaire sur laquelle le groupe d'experts a appuyé son analyse était constituée de plus de 1 000 articles scientifiques. Au cours de cinq réunions organisées entre le mois de mars et la fin du mois de novembre 1995, les experts ont présenté, sous forme d'exposés, une analyse rigoureuse de la littérature qui leur a été soumise. Après discussion,

les textes des interventions ont été rassemblés selon le plan adopté par le groupe. Ils constituent la partie « Analyse » de cet ouvrage.

Une dernière journée de travail a été consacrée à l'élaboration d'une « Synthèse » comportant les principales conclusions et recommandations que le groupe souhaite voir mises en œuvre dans le cadre d'une nouvelle politique de prévention et de traitement de l'ostéoporose.

I

Données biologiques

Introduction

L'os est une structure en perpétuel renouvellement. Le tissu osseux se présente sous deux aspects bien distincts : l'os cortical et l'os trabéculaire.

L'os cortical occupe la périphérie de la diaphyse ou corps des os longs, limitant un canal central de forme allongée dans le sens du grand axe de l'os, la cavité médullaire. Il entre également dans la constitution des os courts et des os plats.

L'os spongieux ou trabéculaire est présent dans les extrémités des os longs, c'est-à-dire les épiphyses, ainsi que dans la métaphyse, zone de transition entre l'épiphyse et la diaphyse, où il forme un système de lamelles osseuses irrégulières, les trabécules. Il est également présent dans les corps vertébraux. Les travées osseuses formées par les lamelles s'entrecroisent et sont disposées dans le même sens que les forces de pression et de traction exerçant des contraintes sur l'os. L'architecture de l'os est donc édifiée suivant les forces mécaniques auxquelles celui-ci est soumis. Chez l'homme, la disposition des travées osseuses est déterminée par l'orthostatisme.

On admet que les vertèbres sont formées de 50 % d'os trabéculaire et de 50 % d'os cortical. Le col du fémur, quant à lui, est constitué de 30 % d'os trabéculaire et de 70 % d'os cortical. L'os cortical représente donc 80 % de l'os squelettique total.

L'os trabéculaire, bien que moins abondant quantitativement, se renouvelle environ cinq fois plus rapidement que l'os cortical. Pour cette raison, l'ostéoporose se manifeste cliniquement dans des sites où il existe une proportion relativement importante d'os trabéculaire, c'est-à-dire principalement au niveau du rachis, de la hanche et de l'avant-bras où, à terme, elle conduit à la fracture.

L'os est constitué d'une matrice extra-cellulaire synthétisée par les ostéoblastes et résorbée par les ostéoclastes. Cette matrice, qui a la particularité d'être minéralisée, est indispensable à la différenciation des cellules osseuses. Elle contient 95 % de collagène de type I, les 5 % restant correspondent à des protéines non collagéniques dont la majorité est sécrétée par les ostéoblastes. Ces protéines, hormis l'ostéocalcine, ne sont pas spécifiques du tissu osseux.

L'ostéoporose se définit comme une fragilisation de la matrice osseuse, cette fragilisation étant principalement due à une réduction de sa quantité. Cette matrice constitue également un vaste lieu de stockage. Les facteurs de croissance nécessaires au renouvellement de l'os y sont en effet normalement retenus et lorsque se développe une pathologie telle que l'ostéoporose, ce sont les éléments entrant dans la composition de certains traitements spécifiques, fluor ou métaux, qui y sont stockés. Par ailleurs, la détermination dans le sang ou l'urine de composants et de produits de dégradation de la matrice osseuse permet de quantifier la formation et la résorption osseuses. A l'heure actuelle, il n'a pas été démontré qu'une modification biochimique de l'un des constituants de la matrice osseuse soit à l'origine d'une mauvaise résistance mécanique de celle-ci. On sait seulement que les mutations du collagène de type I peuvent conduire à la maladie de Lobstein, affection cliniquement très différente de l'ostéoporose commune, et due à une ostéogenèse imparfaite.

Les cellules osseuses, ostéoclastes et ostéoblastes, sont responsables respectivement de la dégradation et de la synthèse de la matrice osseuse. Les ostéoblastes, issus des cellules stromales de la moelle, prolifèrent le long des travées osseuses et se différencient progressivement en exprimant les gènes du collagène de type I et les gènes de différentes protéines non collagéniques. Les travaux réalisés en clinique humaine ont montré que les capacités prolifératives de ces cellules diminuent avec l'âge et que, dans la pathologie ostéoporotique, le déficit de formation osseuse est lié à une diminution de la prolifération des ostéoblastes, et non à une différenciation incomplète de ces cellules. Les ostéoclastes sont des cellules extrêmement spécialisées dont le fonctionnement moléculaire n'est pas encore compris, même si les connaissances ont considérablement progressé. Les enjeux sont ici thérapeutiques, à la recherche de la caractérisation moléculaire des protéines impliquées dans la fonction de résorption dans le but de développer des molécules capables d'inhiber sélectivement cette activité de résorption.

Remodelage osseux et perte osseuse

La matrice osseuse afin, vraisemblablement, de conserver ses propriétés biomécaniques doit être renouvelée. Ce phénomène, appelé remodelage, a lieu dans des unités de remodelage d'environ 100 μm de diamètre situées aussi bien dans l'os cortical que dans l'os trabéculaire.

Chez l'adulte, chaque cycle de remodelage comprend une phase de résorption osseuse d'une durée d'une à deux semaines suivie d'une phase de formation osseuse d'une durée d'environ trois mois. Le principal déterminant du rythme du renouvellement osseux est la fréquence d'activation

des sites de remodelage, c'est-à-dire la fréquence de survenue de nouveaux cycles de remodelage. Elle est beaucoup plus importante dans l'os trabéculaire qui est en relation étroite avec la moelle hématopoïétique d'où émergent les cellules. Lors de la séquence de remodelage, chaque unité, après une phase d'activation correspondant à la différenciation des ostéoclastes, va être dégradée par ces derniers. Ce processus dure une à deux semaines, puis le phénomène s'inverse : des ostéoblastes vont coloniser la lacune de résorption et la remplir d'os nouvellement formé. Cette inversion est due au relargage, lors de la résorption, de facteurs de croissance stockés dans la matrice osseuse qui vont stimuler les ostéoblastes. Cette stimulation s'exerce de deux manières : à travers la prolifération des ostéoblastes et à travers l'apposition par ceux-ci de matrice nouvellement formée venant combler la lacune de résorption.

L'équilibre entre résorption et construction osseuses est régulé par les cellules osseuses, les hormones circulantes, les facteurs de croissance locaux, les molécules supports de la matrice osseuse et les contraintes mécaniques. La résultante entre les quantités d'os formé et d'os résorbé constitue la balance osseuse. Toute perte osseuse est due à une balance osseuse négative. La vitesse de perte osseuse, à balance négative identique, dépend de la fréquence d'activation. Une modification de la fréquence d'activation peut en effet entraîner des modifications transitoires de la masse osseuse. Une accélération du turn-over osseux augmente le nombre d'unités en phase de résorption et se traduit donc par une perte de densité osseuse qui n'est que transitoire si la balance osseuse reste équilibrée. Cet exemple est purement théorique puisque l'accélération du turn-over osseux lors de la ménopause s'accompagne d'une balance négative. L'exemple inverse est l'augmentation de la densité osseuse par des agents freinant la fréquence d'activation du remodelage osseux (œstrogènes, bisphosphonates...), augmentation qui n'est que transitoire, aboutissant à un plateau si ces agents ne modifient pas la balance osseuse. On comprend dès lors que des modifications de la fréquence d'activation peuvent jouer un rôle sur la fragilité osseuse sans modifier la masse osseuse. Une matrice osseuse qui n'est pas suffisamment renouvelée peut avoir une mauvaise résistance biomécanique. A l'inverse, un remaniement osseux excessif peut être cause de fragilisation osseuse : la maladie de Paget en est la meilleure illustration.

Si la perte osseuse demeure un processus normal du vieillissement, l'ostéoporose résulte, quant à elle, d'une balance osseuse exagérément négative. Les mécanismes tissulaires de cette perte osseuse sont légèrement différents au niveau de chaque enveloppe osseuse.

Sur le versant externe de la corticale des os, l'apposition de périoste persiste au cours du vieillissement, contribuant à augmenter la taille extérieure des os aussi bien chez l'homme que chez la femme. L'épaisseur de la corticale ne se modifie pas significativement chez l'homme au cours du vieillissement, alors que chez la femme, elle diminue de façon très nette à

partir de la ménopause et se poursuit tout au long du vieillissement. Cette perte d'épaisseur est due à une résorption osseuse exagérée sur la face endostale de la corticale, débutant après la ménopause. La porosité de la corticale augmente de façon identique dans les deux sexes à partir de l'âge de 40 ans, mais ne contribue que modestement au développement de l'ostéoporose. L'accroissement de la porosité traduit l'existence d'une balance osseuse négative aussi bien dans cette enveloppe osseuse que dans l'os trabéculaire.

Lors du vieillissement, la quantité d'os déposée lors de chaque cycle de remodelage diminue. En revanche, la profondeur des lacunes de résorption creusées par les ostéoclastes resterait identique, voire diminuerait. La résultante est une négativité de la balance osseuse dans chaque unité de remodelage. Lorsque se crée une ostéoporose, la profondeur des lacunes de résorption n'est pas non plus modifiée ; par contre, la diminution de la quantité d'os déposée lors de chaque cycle de remodelage est plus importante. Par ailleurs, il existe, au moment de la ménopause, une accélération de la fréquence d'activation du remodelage osseux entraînant une augmentation du nombre d'ostéoclastes le long des travées osseuses. Le temps durant lequel persiste l'activation des ostéoclastes reste mal précisé et varie sans doute d'une femme à l'autre. Les données récentes tendent à montrer que cette activation est assez prolongée et qu'elle peut persister même lors de la sénescence.

Au cours des processus ostéoporotique et de vieillissement, l'architecture des travées de l'os spongieux se modifie : lors de la ménopause, la séparation des travées osseuses s'accroît, entraînant une disjonction de celles-ci. Ces anomalies apparaissent particulièrement au niveau de l'os trabéculaire des corps vertébraux. Les travées horizontales de l'os trabéculaire semblent disparaître en premier, déstabilisant les travées verticales et contribuant ainsi à la fragilisation de l'os. Ce phénomène est sans doute dû à l'augmentation du nombre d'ostéoclastes, la disjonction étant en corrélation avec le nombre d'ostéoclastes. Parallèlement à la diminution de l'ostéoformation, il se crée donc progressivement un affinement des travées qui favorise leur disjonction par les ostéoclastes. Lors du développement de l'ostéoporose, ces modifications architecturales sont exagérées. En particulier, après appariement en fonction de l'âge, la disjonction des travées osseuses s'avère plus importante chez la femme présentant une ostéoporose que chez la femme normale. Chez l'homme, la modification prédominante est un amincissement des travées, mais les perforations sont moins nombreuses.

Enfin, il a été suggéré récemment que la perte osseuse trabéculaire avait été jusqu'ici sous-estimée et qu'elle pourrait dépasser les chiffres couramment avancés de 20 à 30 %, se situant plutôt entre 30 et 50 % chez la femme âgée de 40 à 80 ans.

Modèles de l'ostéoporose

Il n'existe pas de modèle animal de l'ostéoporose vraiment satisfaisant. Les modèles les plus utilisés sont les rongeurs qui présentent une perte osseuse discrète au moment du vieillissement, mais n'ont pas de ménopause naturelle. L'ovariectomie induit chez la rate et la souris une perte osseuse importante, dont les mécanismes cellulaires sont identiques à ceux décrits chez la femme lors de la ménopause. Cependant, les rongeurs sont des animaux en croissance continue, en particulier au moins au moment où l'ovariectomie induit la perte osseuse la plus rapide, de sorte que les résultats obtenus chez l'animal ne peuvent être extrapolés à la femme. Il n'en reste pas moins que si l'on utilise des animaux après achèvement de la période de croissance la plus rapide, les résultats observés, en particulier au niveau pharmacologique, sont assez prédictifs de ceux obtenus en clinique.

Les mammifères de plus grande taille ayant un remodelage osseux (et non pas uniquement un modelage comme le rongeur) non seulement n'ont pas de ménopause naturelle, mais du fait sans doute d'un nombre de cycles ovulatoires faible, ont un os peu sensible à la carence en œstrogènes. Chez l'animal, les effets de la castration sur l'os sont souvent d'amplitude bien moindre que ceux observés chez la femme en post-ménopause. Ces difficultés expliquent qu'à l'heure actuelle, la *Food and Drug Administration* (FDA) exige que tout nouvel agent thérapeutique de l'ostéoporose soit d'abord testé chez un rongeur puis chez un gros mammifère (singe, chien, brebis ...).

Les chapitres qui suivent envisagent les divers éléments intervenant dans le maintien de la balance osseuse, c'est-à-dire dans l'équilibre entre ostéof ormation et perte osseuse, et qui constituent les voies de recherche actuelles : facteurs de croissance, cytokines, hormones calcitropes (vitamine D, parathormone et calcitonine) et hormones stéroïdes (œstrogènes, progestérone et androgènes).

1

Facteurs de croissance et cytokines

Les connaissances sur la biologie cellulaire du tissu osseux ont fait des avancées considérables ces dernières années. Il est bien établi maintenant que des relations importantes existent entre le système hématolymphopoiétique et l'os. Les deux types de cellules osseuses, ostéoclastes et ostéoblastes, proviennent en effet respectivement des cellules souches hématopoiétiques et des cellules stromales de la moelle osseuse. Les cytokines produites dans le microenvironnement participent au remodelage osseux en régulant la différenciation et l'activité de ces cellules osseuses. Le turnover osseux est également régulé par des interactions complexes entre les hormones systémiques, les facteurs de croissance, dont la synthèse se fait au niveau local, et les cellules osseuses.

Ostéoclaste et résorption osseuse

Au cours de ces cinq dernières années, un effort considérable a été effectué pour analyser la fonction de résorption ainsi que sa régulation. Cet effort a été possible grâce à la mise au point de techniques permettant d'isoler les ostéoclastes. Certains points fondamentaux de la biologie de l'ostéoclaste ont ainsi été acquis récemment et font qu'aujourd'hui, les ostéoclastes sont des cibles pharmacologiques potentielles pour des médicaments anti-ostéoporotiques.

L'attachement de l'ostéoclaste sur la matrice osseuse permet de créer un micro-compartiment entre la bordure plissée de l'ostéoclaste et la matrice osseuse. Cet attachement se fait grâce à l'intégrine $\beta_3 \alpha_v$ (Davies et coll., 1989) qui a pour ligand les protéines adhésives synthétisées par les ostéoblastes et incorporées dans la matrice osseuse : la thrombospondine, l'ostéopontine et la *bone sialoprotein* (Helfrich et coll., 1992). Un anticorps dirigé contre la chaîne α_v ou des peptides RGDS inhibent la résorption par les ostéoclastes isolés laissant penser que des molécules ayant cette fonction pourraient être des inhibiteurs sélectifs de la résorption.

L'acidification et le relargage d'enzymes se font dans ce compartiment grâce à une pompe à protons. La pompe à protons de l'ostéoclaste est de type vacuolaire (Blair et coll., 1989). La détermination de sa séquence est en cours et sa composition biochimique exacte n'est pas encore connue. La recherche d'inhibiteurs spécifiques de cette pompe à protons vacuolaire semble difficile.

Récemment, il a été montré que des souris transgéniques chez lesquelles le proto-oncogène *src* a été supprimé présentent comme seule anomalie notable une ostéopétrose, c'est-à-dire une ostéocondensation due à une absence de résorption par les ostéoclastes (Soriano et coll., 1991). Ce résultat a initié toute une série de travaux destinés d'une part, à connaître le rôle de ce proto-oncogène dans la résorption osseuse et d'autre part, à étudier la relation entre *c-src*, l'intégrine $\alpha_v\beta$ et la signalisation intracellulaire par la voie phosphatidylinositol triphosphate. Dans toutes les autres cellules de l'organisme, les autres tyrosine-kinases de la famille *src* (*yes*, *lin...*) suppléent l'action de *src*. Il est donc envisageable que des inhibiteurs de *src* aient la capacité de bloquer la résorption osseuse.

La régulation de la résorption osseuse intervient principalement au moment de la différenciation cellulaire. Peu de facteurs systémiques ou locaux ont un effet direct sur l'ostéoclaste. Les deux seuls facteurs qui agissent directement sur les ostéoclastes sont la calcitonine (les ostéoclastes expriment environ un million de sites récepteurs) et la prostaglandine E2 qui, toutes deux, diminuent la résorption osseuse.

Tous les facteurs de croissance ainsi que les cytokines agissent sur la différenciation des ostéoclastes. Par ailleurs, presque tous, à l'exception du TGF β (*Transforming Growth Factor*) et de l'interféron γ activent la différenciation. A des concentrations extrêmement faibles, l'interleukine 1 (IL-1) augmente le recrutement des ostéoclastes par son action positive sur la prolifération des précurseurs. Elle est le composant majeur de l'activité OAF (*Osteoclast Activating Factor*) qui avait été décrite dans les surnageants de cellules mononuclées sanguines activées. L'interleukine 6 (IL-6), produite en grande quantité par les ostéoblastes, provoque la prolifération des précurseurs des ostéoclastes. L'hyper-sécrétion d'IL6 pourrait être un des facteurs responsables de l'ostéolyse observée au cours du myélome et dans la perte osseuse liée à la ménopause. Une variété d'ostéopétrose animale, la mutation *op/op* de la souris, a permis de démontrer qu'un des facteurs ostéoblastiques responsable de la différenciation des ostéoclastes est le M-CSF (*Macrophage-Colony Stimulating Factor*). Il est vraisemblable que d'autres cytokines produites par les ostéoblastes sont impliquées dans ce processus de différenciation (Suda et coll., 1992).

Ostéoblaste et ostéoformation

Les ostéoblastes ont pour origine une cellule mésenchymateuse présente chez l'adulte essentiellement dans le stroma médullaire. Les cellules ostéogéniques du stroma médullaire proviennent de la prolifération de clones de cellules souches pluripotentes pouvant donner naissance à des clones de cellules adipeuses, mésenchymateuses ou chondroblastiques après induction par des facteurs hormonaux et locaux (Owen, 1988).

La différenciation des ostéoblastes correspond à un processus complexe qui met en jeu des interactions multiples entre les cellules et la matrice. Après une étape de prolifération initiale des cellules précurseurs, l'ostéoblaste acquiert progressivement les caractéristiques d'une cellule fonctionnelle différenciée. Sa fonction essentielle est de synthétiser et de minéraliser la matrice organique osseuse constituée essentiellement de collagène, de protéines non collagéniques et de facteurs de croissance.

De plus, les cellules de la lignée ostéoblastique jouent un rôle important dans le contrôle du remodelage osseux, d'une part par leur capacité à synthétiser de nombreux facteurs de croissance, d'autre part en tant que cellules cibles des hormones contrôlant la différenciation des ostéoclastes (Suda et coll., 1992).

L'analyse histomorphométrique du tissu osseux a montré que la formation osseuse dépend non seulement du nombre d'ostéoblastes arrivés à maturation après différenciation, mais aussi de l'activité de synthèse de chaque cellule. Des travaux récents indiquent cependant que la formation de l'os dépend essentiellement du nombre d'ostéoblastes, plutôt que de l'activité de chacun d'entre eux. En outre, ils mettent en évidence l'importance de l'étape de prolifération cellulaire à partir des précurseurs ostéoblastiques dans le contrôle de la formation osseuse normale et pathologique, et soulignent le rôle primordial des facteurs de croissance affectant le recrutement et la prolifération des ostéoblastes (Marie et de Vernejoul, 1993).

La régulation de la formation osseuse fait appel principalement à des facteurs de croissance et accessoirement à des cytokines (Goldring et coll., 1990 ; de Vernejoul et coll., 1993) Tableau 1.1). Les facteurs de croissance sont synthétisés par les cellules de la lignée ostéoblastique elles-mêmes (probablement de façon différente selon le stade de différenciation cellulaire) et peuvent donc jouer un rôle autocrine et paracrine. Bien que, à l'exception de l'interleukine 6 (IL6), de nombreuses cytokines soient produites en quantité minime par les cellules de la lignée ostéoblastique (Roodman, 1992), les cytokines qui agissent principalement sur la différenciation des ostéoclastes, sont essentiellement produites au niveau local par les cellules médullaires.

Qu'ils soient incorporés passivement dans la matrice osseuse par adsorption sur l'hydroxyapatite ou qu'ils soient synthétisés par les cellules

ostéoblastiques, puis incorporés dans la matrice osseuse, de nombreux facteurs de croissance agissant sur les cellules osseuses sont présents dans la matrice osseuse. La matrice extracellulaire sert ainsi de réservoir à ces facteurs qui sont protégés de la protéolyse enzymatique par leur liaison avec les glycosaminoglycanes et les protéines matricielles. Les principaux facteurs de croissance identifiés dans la matrice osseuse sont le *Fibroblast Growth Factor* (FGF), les *Insulin-like Growth Factors* (IGF-I et II), le *Transforming Growth Factor β* (TGF β) et une famille de protéines, appelées *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP), qui ont des propriétés ostéoinductives in vivo.

Le fait que ces facteurs, en particulier les IGF et le TGF β qui sont produits par les ostéoblastes, soient également présents dans la matrice osseuse, libérés lors de la résorption osseuse et qu'ils agissent sur la prolifération et la différenciation ostéoblastique, indique qu'ils pourraient intervenir comme facteurs de couplage entre la résorption et la formation osseuse.

Les FGF basique et acide stimulent la prolifération cellulaire et augmentent l'expression de l'ostéocalcine et de l'ostéopontine. In vitro, ils inhibent la synthèse de collagène et l'activité des phosphatases alcalines, mais sont capables, in vivo chez le rat, de stimuler la synthèse de l'endoste.

Les IGFs sont synthétisés par les ostéoblastes, l'IGF-II étant produit, chez l'homme, en plus grande quantité que l'IGF-I. Par le biais d'une action sur la transcription, les IGF-I et II stimulent la prolifération des ostéoblastes et, dans les cultures cellulaires, augmentent la synthèse de collagène effectuée par les ostéoblastes. Les effets des IGFs sur les ostéoblastes dépendent de la présence de protéines porteuses (*Binding Proteins*, BPs) (Schmid et coll., 1992). Ces protéines sont synthétisées par les ostéoblastes et certaines d'entre elles, dont la BP3, modulent l'activité biologique des IGFs en stabilisant ces facteurs ou en bloquant leur liaison aux récepteurs. Dans l'os humain, l'IGF semble être principalement liée à l'IGF-BP5 qui a une forte affinité pour le calcium. Par ailleurs, l'IGF-I pourrait agir comme facteur mitogène, médiateur des forces de compression, sur les cellules précurseurs des ostéoblastes. L'IGF-I semble également jouer un rôle dans la réparation osseuse, car après fracture, l'expression de l'IGF-I est augmentée dans l'os néoformé.

Les ostéoblastes produisent du TGF β -I, II et III et possèdent des sites récepteurs à ces facteurs. D'une façon générale, l'effet anabolique du TGF β fait appel à une augmentation de la production de matrice extracellulaire, une augmentation de l'adhérence et une augmentation de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes accompagnées d'une inhibition de la dégradation de la matrice. Les effets stimulateurs du TGF β sur le recrutement des ostéoblastes et la production de la matrice osseuse ainsi que la régulation de l'activité biologique du TGF β suggèrent que celui-ci pourrait jouer un rôle important dans le contrôle local de la

formation et du remodelage osseux. En effet, dans de nombreux modèles *in vitro*, le TGF β a un effet négatif sur la résorption osseuse. D'autre part, l'expression du TGF β est augmentée lors de la réparation de fractures osseuses, ce qui suggère que ce facteur serait également impliqué dans l'ostéogenèse réparatrice (Centrella et coll., 1991).

Les BMPs constituent un ensemble de protéines présentes dans la matrice osseuse. *In vivo*, elles sont ostéoinductives. Six protéines de la famille des BMPs (BMP 2 à 7) présentent une forte homologie de séquence avec le TGF β -I et ont des effets proches de ceux des TGF β -I et II. Certaines BMPs stimulent la prolifération cellulaire des ostéoblastes en culture, alors que d'autres, la BM2 et la BMP3 (ou ostéogénine), semblent être de puissants agents stimulateurs de la différenciation des ostéoblastes. L'effet ostéoinductif des BMPs observé *in vivo* résulte probablement de l'effet combiné de ces protéines.

Il est nécessaire de signaler ici qu'il n'existe aucun facteur de croissance ni aucune cytokine spécifique du tissu osseux, et que tous ces facteurs sont susceptibles d'agir sur d'autres organes.

Tableau 1-I – Régulateurs potentiels du remodelage osseux

		Facteurs systémiques	Facteurs locaux
Résorption	<i>Stimulation</i>	PTH Calcitriol Hormones thyroïdiennes	PGE ₂ IL-1 TGF- α TNFs EGF VIP
	<i>Inhibition</i>	Calcitonine Œstrogènes Androgènes Progestérone	Interféron- γ TGF- β IL-6 « Ostéostatines »
Formation	<i>Stimulation</i>	PTH Calcitriol Insuline Hormones thyroïdiennes Androgènes ? Œstrogènes ? Progestérone ?	IGFs Prostaglandines TGF- β BMPs
	<i>Inhibition</i>	Glucocorticoïdes	Interféron- α IL-1

Le calcitriol possède une activité potentielle de résorption osseuse *in vitro*, mais il est classiquement décrit comme étant antirésorptif *in vivo*. La stimulation de la formation osseuse par le calcitriol est indirecte (via l'augmentation de la disponibilité en calcium et en phosphate), ou directe.

TGF : *transforming growth factor* ; TNF : *tumor necrosis factor* ; EGF : *epidermal growth factor* ; VIP : *vasoactive intestinal peptide* ; BMP : *bone morphogenic protein* ; PTH : *parathormone* ; PGE : *Prostaglandine E* ; IL : *interleukine* ; IGF : *Insulin growth factor*.

Régulation hormonale

On sait que la régulation de la plupart des facteurs de croissance fait intervenir de nombreuses hormones et que certains facteurs servent de relais à l'action locale des hormones calciotropes. Un grand nombre d'hormones modulent la synthèse des facteurs de croissance produits par les ostéoblastes.

Chez l'homme, la production des IGFs et de leurs protéines porteuses est régulée par l'hormone de croissance, la parathormone (PTH), les œstrogènes et les androgènes dont les effets mitogènes sur les ostéoblastes font en partie appel à une augmentation de la production d'IGF-I. Par le biais également d'une action sur la transcription, la PTH et les œstrogènes stimulent la synthèse de TGF β . Les effets mitogènes de ces hormones font intervenir une augmentation de la production de TGF β .

Chez le rat, la production d'IL-6 par les cellules stromales est modulée par les œstrogènes. Ce fait n'a pas été retrouvé chez l'homme. Ainsi, les effets locaux de certains facteurs sur les cellules osseuses peuvent être modulés et amplifiés par les hormones calciotropes et les œstrogènes.

Lors de la carence en œstrogène, on observe au niveau tissulaire une augmentation du nombre d'ostéoclastes et sans doute également, une augmentation de leur activité conduisant à la perforation des travées osseuses. Il n'est pas certain qu'il existe des récepteurs aux œstrogènes sur les ostéoclastes (Ernst et coll., 1989), alors que leur présence sur les ostéoblastes (Ernst et coll., 1989) et les macrophages est bien démontrée. L'hypothèse de travail de nombreux groupes est donc que la modulation par les œstrogènes de la sécrétion de cytokines produites par les ostéoblastes ou les macrophages serait peut-être responsable de l'augmentation de la différenciation des ostéoclastes au moment de la ménopause (de Vernejoul et coll., 1993).

Toute une série de travaux ont étudié les rapports entre œstrogènes et production de cytokines par les monocytes circulants. Le schéma pathologique envisagé est le suivant : il existe, près de la surface osseuse, des monocytes ou des macrophages médullaires dont les produits de sécrétion pourraient influencer la différenciation des ostéoclastes. Les monocytes circulants reflèteraient cette activité, et il a été montré qu'en post-ménopause, mais aussi chez certaines femmes plus âgées ayant une ostéoporose, la production d'une activité IL-1 par des monocytes non activés était augmentée (Pacifi et coll., 1989). Ces auteurs ont par ailleurs démontré que l'IL-1-Ra, un inhibiteur physiologique de l'IL-1, était capable, chez la rate, de freiner la perte osseuse survenant à distance de l'ovariectomie. D'autres groupes n'ont pas retrouvé ces résultats, mais ont observé que la production de TNF α par les monocytes circulants était augmentée en post-ménopause récente. Les surnageants de monocytes prélevés chez des femmes en post-ménopause ont montré une activité de résorption importante in

vitro. Cette activité était liée à la libération d'IL-1, de TNF α et d'IL-6 (Cohen-Solal et coll., 1993).

Comme il a été montré précédemment, certaines cytokines ou certains facteurs de croissance produits par les ostéoblastes et intervenant dans la régulation de la différenciation des ostéoclastes sont eux-mêmes soumis à une régulation par les œstrogènes. Dans le tissu osseux humain, la production de TGF β par les ostéoblastes est augmentée par le 17 β -œstradiol. De par son effet négatif sur la prolifération des précurseurs, le TGF β pourrait donc être l'un des médiateurs de l'hyper-résorption survenant lors de la ménopause, mais à l'heure actuelle, cette hypothèse n'est étayée par aucun résultat. En revanche, les résultats obtenus chez la souris avec l'IL-6 produite par les cellules stromales sont très clairs : le 17 β -œstradiol diminue très nettement l'ARN messager de l'IL-6 ainsi que la libération de l'IL-6 stimulée par le TNF α ou l'IL-1.

Par ailleurs, *in vivo*, chez la souris, un anticorps anti-IL-6 bloque l'hyper-résorption secondaire à l'ovariectomie (Jilka et coll., 1992). Enfin, des souris ayant une mutation « nulle » pour l'IL-6 ne perdent pas d'os après ovariectomie. L'IL-6 pourrait donc être un des facteurs responsables de la perte osseuse liée à la ménopause chez la souris. Pour la femme, on ne dispose actuellement d'aucune donnée à ce sujet.

En conclusion, il s'agit d'un domaine actuellement en pleine évolution où les données obtenues chez l'animal sont plus claires que celles obtenues en clinique. Dans la mesure où des inhibiteurs de cytokines pourraient constituer une approche thérapeutique nouvelle, il est indispensable que les recherches soient poursuivies.

Facteurs de croissance au cours du vieillissement

Comme nous l'avons rappelé, la synthèse d'IGF et de TGF β est modulée par les œstrogènes. Il n'est pas impossible que, dans le déterminisme de la perte osseuse, un déficit de production de ces facteurs lors de la ménopause puisse intervenir. Les données préliminaires d'un groupe américain suggèrent que le taux des facteurs de croissance de l'os pourrait être diminué lors du vieillissement, comme le sont les taux circulants d'IGF.

Quelques études réalisées d'une part chez l'animal et d'autre part en clinique se sont intéressées au rôle thérapeutique potentiel de l'IGF dans l'ostéoporose. *In vivo*, l'IGF est capable d'augmenter la synthèse de la matrice osseuse et de prévenir partiellement la perte osseuse due à l'ovariectomie. Cependant, si les études à court terme réalisées chez l'homme et la femme ont confirmé que l'IGF pouvait augmenter les marqueurs de l'ostéof ormation, le remodelage osseux dans son ensemble est stimulé et il existe également une augmentation des marqueurs de résorption. Ainsi, il

semble peu vraisemblable que l'IGF puisse être utilisé pour le traitement ou la prévention de l'ostéoporose, d'autant plus que des effets systémiques (hypoglycémie) peuvent difficilement être évités.

En dehors de son action sur le tissu osseux, le TGF β a de trop nombreux effets pour que l'on puisse raisonnablement envisager d'en faire un traitement potentiel de l'ostéoporose. Les BMP, de même que le TGF, peuvent en revanche être utilisés en application locale comme facteurs de réparation des pertes osseuses. Les BMP et le TGF ont, en effet, fait la preuve dans de nombreux modèles animaux de leur efficacité en la matière. Si les applications thérapeutiques en orthopédie pour la consolidation des pseudo-arthroses semblent évidentes, leur intérêt potentiel dans le traitement de l'ostéoporose reste cependant à imaginer.

BIBLIOGRAPHIE

- BLAIR HC, TEITELBAUM SL, GHISELLI R, BLUCK S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 1989, **245** : 855-857
- CENTRELLA M, MCCARTHY TL, CANALIS EC. Transforming Growth factor-beta and remodeling of bone. *J Bone Joint Surg* 1991, **73** : 1418-1428
- COHEN-SOLAL M, GRAULET AM, DENNE MA, GUERIS J, BAYLINK D, DE VERNEJOL MC. Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption : involvement of growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **78** : 1648-1653
- DAVIES J, WARWICK J, TOTTY N, PHILP R, HELFRICH M, HORTON M. The osteoclast functional antigen, implicated in the regulation of bone resorption, is biochemically related to the vitronectin receptor. *J Cell Biol* 1989, **109** : 1817-1826
- ERNST M, HEATH JK, SCHMID C, FROESCH RE, RODAN GA. Evidence for a direct effect of oestrogen on bone cells in vitro. *J Steroid Biochem* 1989, **34** : 279-284
- GOLDRING MB, GOLDRING SR. Basic science and pathology skeletal tissue response to cytokines. *Clin Orthop* 1990, **258** : 245-278
- HELFRICH MH, NESBITT SA, DOREY EL, HORTON MA. Rat osteoclast adhere to a wide range of RGD (Arg-Gly-Asp) peptide-containing proteins, including the bone sialoproteins and fibronectin, via a $\beta 3$ integrin. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 335-343
- JILKA RL, HANGOC G, GIRASOLE G, PASSERI G, WILLIAMS DC, ABRAMS JS, BOYCE B, BROXMEYER H, MANOLOGAS SC. Increased osteoclast development after estrogen loss : mediation by interleukin-6. *Science* 1992, **257** : 87-91
- MARIE PJ, DE VERNEJOL MC. Proliferation of bone surface-derived osteoblastic cells and control of bone formation. *Bone* 1993, **14** : 463-468
- OWEN M. Marrow stromal stem cells. *J Cell Sci* 1988, suppl **10**, 63-76
- PACIFICI R, RIFAS L, MCCRAKEN R, VERED I, MCMURTRY C, AVIOLI LV, PECK WA. Ovarian steroid treatment blocks a postmenopausal increase in blood monocyte interleukin-1 release. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, **86** : 2398-2402

ROODMAN GD. Perspectives interleukin-6: an osteotrophic factor ? *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 475-478

SCHMID C, ERNST M. Insulin-like growth factors. In: Gowen M (ed) *Cytokines and bone Metabolism*. CRC Press 1992, 229-265

SORIANO P, MONTGOMERY C, GESKE R, BRADLEY A. Target disruption of the c-src proto-oncogene leads to osteopetrosis in mice. *Cell* 1991, **64** : 693-702

SUDA T, TAKAHASHI N, MARTIN TJ. Modulation of osteoclast differentiation. *Endocrine Rev* 1992, **13** : 66-80

DE VERNEJOL MC, COHEN-SOLAL M, ORCEL P. Bone cytokines. *Curr Opinion Rheum* 1993, **5** : 332-338

2

Stéroïdes sexuels

La perte osseuse dépend de facteurs endocriniens et, au premier chef, de la carence en œstrogènes. Une polémique a longtemps existé à propos de la variabilité de celle-ci qui, en fait, conditionne l'amplitude de la perte osseuse en post-ménopause. Des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone ont été mis en évidence au niveau des ostéoblastes et des ostéoclastes humains.

L'existence d'une éventuelle relation entre l'ostéoporose et le polymorphisme du récepteur aux œstrogènes n'a pas fait l'objet de publications. Par ailleurs, certains travaux suggèrent également l'existence d'une relation entre progestatifs et perte osseuse. Les arguments cliniques sont cependant assez ténus et les progestatifs naturels n'ont pas d'effet sur la perte osseuse. Les ostéoblastes possèdent aussi des récepteurs aux androgènes, molécules ayant un effet anabolisant sur le tissu osseux. Quelques travaux suggèrent que, chez la femme, le taux d'androgènes pourrait influencer sur la densité osseuse.

Œstrogènes

La découverte des récepteurs de l'œstradiol (ER pour estradiol récepteur) dans les différents tissus osseux a été un progrès décisif dans la compréhension des mécanismes de protection et de régénération de l'os par les œstrogènes.

La présence des récepteurs de l'œstradiol dans les différentes lignées du tissu osseux est maintenant un fait avéré grâce aux résultats de mesure de liaison de l'hormone dans les tissus, au clonage de l'ADNc du récepteur de l'œstradiol à partir de l'os ainsi qu'aux données d'immunocytochimie. D'une manière générale, les taux des récepteurs dans les cellules osseuses sont faibles (environ 5 % des taux déterminés dans l'utérus). Ainsi, Komm et coll. (1988) ont trouvé 200 sites récepteurs de l'œstradiol (unités fonctionnelles de liaison de l'hormone correspondant à la molécule de récepteur) par cellule dans des lignées ostéoblastiques de sarcome osseux de rat (ROS 17/2.8) et d'homme (HOS TE85) en culture. Ces taux augmentent au cours

du temps, atteignant jusqu'à 1 600 sites par cellule lorsque l'on maintient *in vitro* les cultures primaires d'ostéoblastes (OB) (Eriksen et coll., 1988). Ceci devait permettre à ces derniers auteurs de mettre en évidence l'ARN messager (ARNm) des récepteurs de l'œstradiol dans ces cellules.

Par ailleurs, Oursler et coll (1991) ont fait état de l'existence de 5 600 sites récepteurs de l'œstradiol par cellule dans les ostéoclastes aviaires, un chiffre particulièrement élevé. De leur côté, Brandi et coll. (1993) ont détecté des récepteurs à l'œstradiol dans les pré-ostéoclastes et les cellules endothéliales bovines. Enfin, Braidman et coll. (1995) ainsi que Ikegami et coll. (1993) ont démontré par immunocytochimie un fort marquage des récepteurs de l'œstradiol dans les ostéocytes, plus important que celui des ostéoblastes ou des ostéoclastes.

Les récepteurs à l'œstradiol ont également été détectés dans l'os, le cartilage (Pinus et coll., 1993), le chondrocyte de rat, le cal de fracture de rat, le périoste de calvaria, l'os médullaire de caille et dans des biopsies osseuses humaines (Frenay et coll., 1991).

Effets des œstrogènes sur le tissu osseux

L'œstradiol contrôle le métabolisme osseux en maintenant une balance entre les deux acteurs du remodelage osseux : les ostéoblastes qui synthétisent la matrice osseuse et les ostéoclastes qui se chargent de la résorption de l'os existant. Les œstrogènes (E2) sont avant tout des inhibiteurs du métabolisme osseux et plus particulièrement, de la résorption.

L'œstradiol diminue la résorption osseuse effectuée par les ostéoclastes, certainement par de multiples voies, directes et indirectes, mettant en jeu une cascade de facteurs de croissance. Le mécanisme qui semble aujourd'hui le plus important est l'inhibition de la synthèse d'interleukine 6 (IL-6), la principale cytokine impliquée dans l'activation de la résorption. L'effet des œstrogènes sur la formation de l'os, particulièrement sur les ostéoclastes, est encore mal connu. On sait seulement qu'ils inhibent l'activation de nouvelles unités de remodelage. Dans les modèles animaux, il a été montré que les œstrogènes inhibent la résorption de l'os trabéculaire du rat, diminuent le turn-over osseux et freinent la différenciation des chondroblastes (Turner et coll., 1994a). Au contraire, l'effet positif sur la formation de l'os prête à controverse (Chow et coll., 1992).

Les œstrogènes ont des effets négatifs sur la majorité des fonctions osseuses. En effet, ils répriment la maturation induite par les androgènes et activent la résorption pour ouvrir la symphyse pubienne avant la parturition. Il a été montré chez le rat que les œstrogènes inhibent la prolifération et l'activité de toutes les cellules (chondrocytes, ostéoblastes et ostéoclastes). Il n'en reste pas moins que les œstrogènes combattent efficacement l'ostéoporose post-ménopausale, l'ostéopénie post-ovariectomie

ou l'ostéopénie induite par la lactation ou la parathormone (PTH). Le résultat des effets des œstrogènes est toujours une diminution du remodelage avec un bilan positif.

Sur le plan méthodologique, les articles décrivant les effets des hormones sur les cellules osseuses sont souvent contradictoires, les conditions expérimentales étant très variables. La culture de cellules, notamment, pose un gros problème de définition. L'identité des cellules cultivées est affirmée sur la base d'un nombre restreint de marqueurs biochimiques, toujours discutables. Par boutade, Turner et coll. (1994b) ont ainsi écrit que si l'on se fiait à l'expression de l'ostéonectine, de l'ostéopontine, de c-jun, c-fos, de la phosphatase alcaline et du collagène I, l'utérus serait un os.

Les cibles des œstrogènes se répartissent en trois groupes : les facteurs de croissance (de Vernejoul et coll., 1993 ; Finkelman et coll., 1992 ; Horowitz et coll., 1993), les proto-oncogènes et des protéines de structure plus ou moins spécifiquement osseuses.

Au niveau des facteurs de croissance, les TGF- α et β ainsi que l'IGF-2 sont induits par les œstrogènes. L'induction du TGF β par les œstrogènes dans les ostéoclastes conduit à une diminution du recrutement et de la différenciation de ces cellules (Finkelman et coll., 1992). Les œstrogènes induisent le *Macrophage Colony Stimulating Factor* (M-CSF) nécessaire à la différenciation des ostéoclastes (Kariya et coll., 1994). Les *Bone Morphogenetic Proteins* (BMP) sont une autre cible des œstrogènes.

En revanche, l'expression de l'IGF-I, de l'Interleukine 1 (IL-1), de l'Interleukine 6 (IL-6) et du *Tumor Necrosis Factor - α* (TNF α) est inhibée par l'œstradiol dans les ostéoblastes, les ostéoclastes et les monocytes périphériques circulants. L'IL-6 joue un rôle majeur dans la maturation des ostéoclastes (pour revue, Roodman, 1992). Au cours de la ménopause, lorsque les œstrogènes circulants diminuent, la synthèse de ces facteurs est accrue. Selon Pacifici et coll. (1993), l'induction de la synthèse de ces facteurs par les œstrogènes dans les monocytes circulants serait le mécanisme princeps le plus important, qui conduirait à une cascade d'inductions secondaires dans les ostéoblastes et les ostéoclastes. Selon Girasole et coll. (1992), l'inhibition de la synthèse d'IL-6 par l'œstradiol passerait par l'inhibition de l'IL-1, elle-même inductrice de l'IL-6. Mais ces données relatives à l'inhibition indirecte semblent aujourd'hui considérées comme secondaires, et l'inhibition directe de la production de l'IL-6 par les hormones stéroïdes, telles que l'œstradiol et les androgènes, est de plus en plus reconnue (Bellido et coll., 1995). Ray et coll. (1994) ont montré que la médiation de l'inhibition directe de l'IL-6 par les œstrogènes passe par la modification de la liaison du facteur NF- κ B (*nuclear factor- κ B*) au promoteur du gène de IL-6, sans liaison des récepteurs de l'œstradiol à l'ADN. Stein et Yang (1995) ont mis en évidence une interaction directe du récepteur de l'œstradiol avec la sous-unité p65 de NF- κ B, conduisant à une inhibition

mutuelle. Le séquençage des promoteurs des gènes des interleukines 1 et 6 montre qu'ils ne contiennent pas de sites de liaison des récepteurs de l'œstradiol. L'approche transgénique par inactivation du gène IL-6 (*knock-out*) confirme le modèle en montrant que les animaux résultants sont résistants à la perte osseuse due à une carence en œstrogènes (Poli et coll., 1994).

Au niveau des proto-oncogènes, *c-myc* est inhibé par l'œstradiol dans les ostéoclastes et le tissu fémoral. Le couple *c-jun/c-fos* est induit au niveau des ostéoblastes et des ostéoclastes. La protéine *c-fos* est nécessaire à la différenciation des ostéoclastes.

Parmi les protéines de structure, les œstrogènes interviennent dans l'induction de l'ostéopontine (Craig et coll., 1991), du récepteur de la progestérone (Eriksen et coll., 1988) et de la créatine kinase B dans les ostéoclastes. Dans les ostéoclastes, la cathepsine D est inhibée par les œstrogènes. En ce qui concerne l'intégrine β -3, indispensable lors de l'ancrage des ostéoclastes sur l'os qui intervient préalablement à la résorption, Li et coll. (1995) suggèrent qu'à la ménopause, la baisse de l'œstradiol circulant potentialise la synthèse de cette protéine, synthèse qui s'effectue sous le contrôle de la vitamine D3. L'effet de la diminution du taux d'œstradiol est post-transcriptionnel et s'effectue au niveau de la stabilisation de l'ARNm de l'intégrine β -3. Si l'on augmente les doses d'œstradiol sur les cellules en culture afin d'imiter les taux circulants d'œstradiol de la période de fécondité, cet effet disparaît, conduisant à un retour à la normale de la demi-vie de l'ARNm de l'intégrine.

Les effets des œstrogènes sur le calcium circulant sont très controversés (Prince, 1994). Il n'existe aucune donnée concernant des effets éventuels sur la calcitonine et ceux sur la sécrétion de parathormone (PTH) ne sont pas clairs. Cependant, les œstrogènes montrent une nette inhibition de l'effet de la PTH sur l'os au niveau de l'induction de la production de cytokines dans les ostéoblastes. Eielson et coll. (1994) décrivent une modulation positive par l'œstradiol de la production de fibronectine sous l'influence de la PTH dans l'os. Il n'y a pas d'action directe des œstrogènes sur le calcitriol, mais des effets indirects sur les ions circulants conduisant à une augmentation de la concentration sanguine en calcitriol.

Anti-œstrogènes

Les anti-œstrogènes se divisent en deux groupes pharmacologiques. Les anti-œstrogènes purs inhibent tous les effets de l'œstradiol et ne présentent aucun effet positif. En revanche, les agonistes partiels peuvent avoir un effet anti-œstrogène sur certains gènes et dans certains tissus, mais peuvent aussi présenter des effets positifs analogues à ceux de l'œstradiol, quoique plus faibles, dans d'autres tissus. Parmi les anti-œstrogènes purs, le ICI 164 384 semble n'avoir aucun effet détectable sur l'os, tandis que le ICI 182 780 induit l'ostéoporose de l'os trabéculaire (Gallagher et coll., 1993).

Parmi les agonistes partiels, la famille des benzothiophènes comporte plusieurs molécules intéressantes : le chef de file de cette famille d'agonistes partiels est le tamoxifène et son dérivé directement actif, le 4-OH tamoxifène. Le tamoxifène est un antitumoral de choix dans le traitement du cancer du sein et possède également une activité antiproliférative dans l'endomètre. Utilisé pour ces capacités, on a craint qu'il ne soit inducteur de l'ostéoporose en tant qu'anti-œstrogène. En fait, les études cliniques ont rapidement montré que le tamoxifène est au contraire un agoniste partiel des œstrogènes sur l'os.

Dans l'ostéoporose liée à la ménopause, le tamoxifène a un rôle antagoniste sur la perte osseuse ainsi que sur celle induite par l'ovariectomie, les corticoïdes et les agonistes du *luteinizing-hormone-releasing hormone* (LH-RH) telle la buséreline. Il a une action antirésorptive sur l'os trabéculaire de souris et de rate ovariectomisées ainsi que chez les femmes traitées pour le cancer du sein. Les études sont nombreuses, tous critères confondus, autant physiques, comme la densité osseuse, que biochimiques, comme l'ostéocalcine circulante. Le tamoxifène prévient la perte osseuse, mais est généralement moins efficace que les œstrogènes. Il n'a pas d'effet sur la résorption induite par la PTH. Il diminue le taux d'ostéocalcine sérique, induit la créatine kinase B dans l'os, les ostéoclastes et les chondrocytes et réduit la production d'IL-6 par les ostéoclastes. De même que le trioxifène (LY 133 314) et le droloxifène (3-OH tamoxifène citrate), le raloxifène (LY 139 481) a un rôle d'agoniste sur l'os (Turner et coll., 1994c). Le raloxifène présente globalement les mêmes effets que le tamoxifène. Il a été décrit comme plus efficace sur l'os (Sato et coll., 1994) et serait même capable de contrebalancer les rares effets utéro-trophiques du tamoxifène.

Prospective

La spécificité d'action sur un tissu déterminé et la sélectivité d'action sur les gènes sont pour les thérapeutiques modernes des critères fondamentaux. Dans cette optique, plusieurs voies de recherche intéressantes se dégagent des résultats présentés.

Au niveau de la spécificité d'action sur un tissu donné, la différence observée dans la régulation de l'IL-6 par les œstrogènes constitue un modèle différentiel. Celui-ci permet d'analyser les protéines spécifiques d'un tissu capables d'interagir avec les récepteurs de l'œstradiol, le NF-kB et/ou les facteurs de transcription qui leurs sont associés dans le processus de régulation de l'IL-6, afin d'inverser la réponse au stimulus œstrogénique entre l'utérus et l'os. Il s'agit là d'un des très rares modèles connus où une même hormone présente des effets opposés sur un même gène exprimé dans deux tissus différents. Il serait intéressant d'étudier l'effet des anti-œstrogènes sur la production d'IL-6 dans les lignées osseuses et d'en faire la

comparaison avec les effets des anti-œstrogènes sur la production d'IL-6 dans l'utérus et le sein humains. L'interleukine-6 étant impliquée dans la synthèse locale d'œstradiol au niveau du tractus génital, il importe de développer des molécules dépourvues d'effet inducteur sur cette cytokine.

Au niveau de la sélectivité de l'impact des stéroïdes sur les gènes exprimés dans l'os, il faut considérer l'existence de régulations spécifiques (tels les effets agonistes partiels des anti-œstrogènes comme le tamoxifène). Il existe sur l'ADN des sites de liaison particuliers pour les récepteurs stéroïdiens dans les gènes régulés par les œstrogènes (Estrogen Responsive Element ou ERE). Il en est ainsi du gène du récepteur de la progestérone (PR, *progesterone receptor*) (Savouret et coll., 1994). Ainsi, il est possible de pratiquer un criblage d'anti-œstrogènes nouveaux à grande échelle. En comparant la régulation *in vivo* de constructions génétiques synthétiques contenant des gènes « rapporteurs » placés sous le contrôle d'EREs « ordinaires » ou « spécifiques », on peut rechercher de nouvelles molécules anti-œstrogènes à effet agoniste partiel. Toute molécule montrant comme le tamoxifène un effet anti-œstrogène sur les « EREs ordinaires » et un effet agoniste sur les « EREs spécifiques » peut être considérée comme pouvant avoir un effet antiprolifératif sur le tractus génital et protecteur sur l'os, méritant de ce fait une étude pharmacologique plus poussée. Ce modèle simple et économique permettrait de réserver l'utilisation des systèmes physiologiques osseux complexes, onéreux et délicats à mettre en œuvre, aux seules molécules ayant passé ce premier test.

La régulation des récepteurs des hormones stéroïdes dans le tissu osseux est à peine connue, en particulier les régulations croisées entre les différents couples stéroïdes/récepteurs. Cette connaissance permettrait d'éviter des associations thérapeutiques antagonistes. Certains groupes ont entrepris des criblages de banques génomiques osseuses afin d'identifier les gènes régulés dans le tissu osseux par les stéroïdes (Orimo et coll., 1993).

Des lignées de cellules osseuses transfectées qui sur-expriment le gène des récepteurs à l'œstradiol existent déjà et devraient aboutir à des résultats intéressants (Huo et coll., 1995). L'approche de choix reste néanmoins le *knock-out* des gènes des récepteurs. Cela a déjà été réalisé pour les récepteurs à l'œstradiol (Lubahn et coll., 1993) et récepteurs à la progestérone, mais les auteurs ne se sont pas intéressés aux conséquences sur les tissus osseux.

A plus long terme, quelques approches, apparaissent comme des voies de recherches intéressantes à développer ; ainsi, l'inhibition directe de l'antiport sodium-proton par les dérivés du stilbène (DIDS, SITS), molécules proches de l'œstradiol (le distilbène est un œstrogène puissant). Il s'agira là de mieux comprendre la régulation des pompes à proton dont l'implication dans la résorption osseuse au niveau des ostéoclastes est fondamentale. Mais il faut noter également qu'un grand nombre de facteurs de

croissance inductibles par les œstrogènes induisent eux-mêmes la synthèse de l'antiport sodium/proton dans différents tissus (Moleenar, 1986, Sardet et coll., 1991).

Progestérone

Les récepteurs à la progestérone sont présents dans les ostéoblastes humains et la lignée ostéoblastique TE85 (Wei et coll., 1993). Ils ont été mis en évidence dans des biopsies osseuses humaines (Frenay et coll., 1991). Les récepteurs des ostéoblastes sont inductibles par l'œstradiol, mais les autres facteurs intervenant dans leur régulation demeurent inconnus (Eriksen et coll., 1988). Les récepteurs à la progestérone sont également présents dans les ostéoclastes (cellules normales isolées) (Pensler et coll., 1990). Il s'agit là d'une voie de recherches encore peu explorée.

Effets des progestagènes

La littérature est ici souvent très contradictoire. Certains auteurs ont suggéré que la progestérone serait l'hormone clé de l'ostéoformation en parlant du principe que l'ostéoporose post-ménopausale serait liée à des troubles de la phase lutéale en préménopause (Prior, 1990), alors que d'autres ont affirmé que la progestérone contrebalance les effets positifs de l'œstradiol sur la production de calcitriol (Bikle et coll., 1992).

Les progestagènes seraient essentiellement ostéoformateurs. Il a été décrit des effets positifs des progestagènes sur la prolifération des ostéoblastes humains (Verhaar et coll., 1994), la prolifération des cellules HOS TE85 et des ostéoblastes normaux en culture. Dans ces modèles, les progestagènes induisent l'IGF-II, mais pas l'IGF-I (Tremollières et coll., 1992), ils inhibent l'expression de l'IL-6 (Girasole et coll., 1992) et de l'ostéopontine (Craig et coll., 1991). Comme l'œstradiol, la progestérone induit l'IL-6 dans l'utérus de souris (De et coll., 1992). Par ailleurs, les progestagènes protègent les rates âgées contre l'ostéoporose engendrée par l'ovariectomie et réduisent l'ostéoporose induite par la PTH ou l'héparine. Grecu et coll. (1990) ont montré une inhibition des effets négatifs sur l'os des glucocorticoïdes par les progestagènes, probablement par compétition sur le récepteur des glucocorticoïdes. Cette propriété est en faveur d'un rôle ostéoformateur des progestagènes, car l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes est considérée comme un modèle expérimental du défaut d'ostéoformation (Chavassieux et coll., 1993). Les anti-progestatifs, tel le RU 38486, semblent n'avoir aucun effet détectable sur l'os (Abe et coll., 1992).

Il est intéressant de remarquer une convergence des phénomènes de régulation de certains gènes dans le remodelage osseux (marqué par l'implan-

tation des ostéoclastes dans l'os) et la fécondation (où l'on assiste à l'implantation de l'œuf dans l'endomètre). Ainsi, au cours de cette phase de la fécondation, la progestérone stimule l'expression de la calcitonine dans l'utérus (Ding et coll., 1994) ainsi que celle de l'IGF-I (Kapur et coll., 1992) et du β -FGF (Rider et Psychoyos, 1994), protéines également impliquées dans le métabolisme osseux. Dans la zone d'implantation de l'œuf, on observe une synthèse locale de parathormone (Beck et coll., 1993) et d'intégrines (Sutherland et coll., 1993). Une approche pluridisciplinaire entre spécialistes des deux domaines permettrait d'éclairer sous un jour nouveau le rôle déjà connu de la progestérone dans les mécanismes d'implantation et les interactions cellule/matrice extracellulaire.

Quelques problèmes méthodologiques apparaissent dans la littérature clinique : l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) semble inactif chez les femmes en post-ménopause, ce qui est logique s'il n'y a pas d'œstrogènes pour induire au préalable les récepteurs à la progestérone. Des femmes sous contraception progestative lourde (10 ans) ont une baisse de densité osseuse. Ceci semble normal lorsque l'on sait que la progestérone réprime l'expression de récepteurs à l'œstradiol (Ettinger et coll., 1993). La conversion des nor-19 progestagènes en éthinyl-œstradiol pourrait expliquer leur effet positif sur l'os (De Cherney, 1994). Inversement, il a été fait mention de la conversion du ORG OD14 (progestagène à action œstrogène) en dérivé progestatif pur par la 3- β hydroxy stéroïde déshydrogénase (Tang et coll., 1993).

Androgènes

Très peu d'études sont disponibles sur le sujet. Benz et coll. (1991) rapportent 2 800 sites récepteurs aux androgènes par cellule dans la lignée ostéoblastique humaine HOS TE85. L'ARN messager du récepteur des androgènes est caractérisé en *Northern blot*. Bellido et coll. (1995) rapportent 330 sites récepteurs dans des cultures primaires de cellules stromales de moelle osseuse de souris.

Effets des androgènes sur le tissu osseux

On trouve surtout des études cliniques portant sur le rôle des anabolisants sur la densité minérale osseuse. Cette dernière augmente rapidement (en quelques mois) sous l'effet des anabolisants. Des études de biologie moléculaire commencent également à apparaître.

Benz et coll. (1991), après avoir caractérisé l'ARN messager du récepteur des androgènes dans la lignée HOS TE85, a montré que ces cellules répondent aux androgènes par une inhibition de la prolifération ainsi qu'une induction des messagers de l' α -1-procollagène et du TGF β . Par

ailleurs, les androgènes inhibent la production d'interleukine-6 dans les cellules stromales de moelle de souris (Bellido et coll., 1995). Sur le plan physiologique, la gonadectomie provoque chez le rat une diminution de l'os cortical et de l'IGF-I (Vanderschueren et coll., 1992). L'hypogonadisme induit l'ostéoporose. Le syndrome du testicule féminisant augmente l'ostéocalcine circulante et diminue les propriétés mécaniques de l'os (Vanderschueren et coll., 1993). Au cours du vieillissement, on trouve dans les deux sexes une corrélation entre la diminution des androgènes surrénaliens et la survenue de l'ostéoporose. La densité minérale osseuse baisse linéairement chez l'homme à partir de l'âge de 20 ans, alors que les hommes comme les femmes montrent une accélération brutale du taux de fractures après 60 ans. Dans leur revue sur l'ostéoporose masculine, Orwoll et Klein (1995) mentionnent l'hypogonadisme comme cause importante d'ostéoporose secondaire et décrivent un traitement hormonal substitutif spécifiquement destiné aux hommes, mais ils ne discutent que très succinctement l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif dans l'ostéoporose du vieillard, se contentant de conjectures sur le rapport risques/bénéfices d'un tel traitement. La testostérone et la dihydrotestostérone sont efficaces dans le traitement des ostéoporoses liées à l'hypogonadisme, ce qui suggère que les androgènes peuvent agir sur l'os aussi bien par la voie directe de la 5 α -réductase que par celle, indirecte, de l'aromatisation en œstradiol.

Néanmoins, un article récent de Smith et coll. (1994) décrit un homme, mutant totalement dépourvu de récepteurs à l'œstradiol, ayant un développement sexuel normal, mais présentant un défaut de maturation des cartilages. Ceci sous-entend qu'à la puberté, l'effet des androgènes sur le cartilage passe en majeure partie par leur aromatisation en œstrogènes par le système enzymatique de l'aromatase. Paradoxalement, une revue récente (Simpson et coll., 1995) portant sur l'aromatase ne fait état d'aucune donnée concernant l'aromatase osseuse. Enfin, l'acétate de cyprotérone, le principal anti-androgène utilisé en clinique, induit la prolifération des ostéoblastes humains en culture (Verhaar et coll., 1994).

BIBLIOGRAPHIE

ABE T, CHOW JW, LEAN JM, CHAMBERS TJ. The progesterone antagonist, RU 486, does not affect basal or estrogen-stimulated cancellous bone formation in the rat. *Bone Miner* 1992, **19** : 225-233

BAIN SD, BAILEY MC, EDWARDS MW. The anabolic effect of estrogen on endosteal bone formation in the mouse is attenuated by ovariectomy : a role for the uterus in the skeletal response to estrogen ? *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 223-228

- BECK F, TUCCI J, SENIOR PV. Expression of parathyroid hormone-related protein mRNA by uterine tissues and extraembryonic membranes during gestation in rats. *J Reprod Fertil* 1993, **99** : 343-352
- BELLIDO T, JILKA RL, BOYCE BF, GIRASOLE G, BROXMEYER H, DALRYMPLE SA, MURRAY R, MANOLAGAS SC. Regulation of Interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The rôle of the androgen receptor. *J Clin Invest* 1995, **95** : 2886-2895
- BENZ DJ, HAUSSLER MR, THOMAS MA, SPEELMAN B, KOMM BS. High-affinity androgen binding and androgenic regulation of alpha 1 (I)-procollagen and transforming growth factor beta steady state messenger ribonucleic acid levels in human osteoblast-like osteosarcoma cells. *Endocrinology* 1991, **128** : 2723-2730
- BIKLE DD, HALLORAN BP, HARRIS ST, PORTALE AA. Progestin antagonism of estrogen stimulated 1.25-dihydroxivitamin D levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 519-526
- BOUHOUTE A, LECLERCQ G. Modulation of estradiol and DNA binding to estrogen receptor upon association with calmodulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **208** : 748-755
- BRAIDMAN IP, DAVENPORT LK, CARTER DH, SELBY PL, MAWER B, FREEMONT AJ. Preliminary in situ identification of estrogen target cells in bone. *J Bone Miner Res* 1995, **10** : 74-80
- BRANDI ML, CRESCIOLI C, TANINI A, AGNUSDEI D, GENNARI C. Bone endothelial cells as estrogen targets. *Calcif Tissue Int* 1993, **53** : 312-317
- CHAVASSIEUX P, PASTOUREAU P, CHAPUY MC, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in ewes : a biochemical and histomorphometric study. *Osteoporosis Int* 1993, **3** : 97-102
- CHOW J, TOBIAS JH, COLSTON KW, CHAMBERS TJ. Estrogen maintains trabecular bone volume in rats not only by suppression of bone resorption but also by stimulation of bone formation. *J Clin Invest* 1992, **89** : 74-78
- CRAIG AM, DENHARDT DT. The murine gene encoding secreted phosphoprotein 1 (osteopontin) : promoter structure, activity, and induction in vivo by estrogen and progesterone. *Gene* 1991, **100** : 163-171
- DE M, SANDFORD TR, WOOD GW. Interleukin-1, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha are produced in the mouse uterus during the estrous cycle and are induced by estrogen and progesterone. *Dev Biol* 1992, **151** : 297-305
- DE CHERNEY A. Physiologic and pharmacologic effects of estrogen and progestins on bone. *J Reprod Med* 1994, **38** : 1007-1014
- DE VERNEJOL MC, COHEN-SOLAL M, ORCEL P. Bone cytokines. *Curr Op Rheumatol* 1993, **5** : 332-338
- DING YQ, ZHU LJ, BAGCHI MK, BAGCHI IC. Progesterone stimulates calcitonin gene expression in the uterus during implantation. *Endocrinology* 1994, **135** : 2265-2274
- EIELSON C, KAPLAN D, MITNICK MA, PALIWAL L, INSOGNA K. Estrogen modulates parathyroid hormone-induced fibronectin production in human and rat osteoblast-like cells. *Endocrinology* 1994, **135** : 1639-1644
- ERIKSEN EF, COLVARD DS, BERG NJ, GRAHAM ML, MANN KG, SPELSBERG TC, RIGGS BL. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 1988, **241** : 84-86

ETTINGER B. An update for the obstetrician-gynecologist on advances in the diagnosis, prevention, and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Op Obst Gynecol* 1993, **5** : 398-403

FINKELMAN RD, BELL NH, STRONG DD, DEMERS LM, BAYLINK DJ. Ovariectomy selectively reduces the concentration of transforming growth factor β in rat bone : implications for estrogen deficiency-associated bone loss. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 12190-12193

FRENAY M, MILANO G, FORMENTO JL, FRANCOUAL M, MOLL JL, NAMER M. Estrogen progesterone receptor status in bone biopsy specimens from patients with breast cancer. *Eur J Cancer* 1991, **27** : 115-118

GALLAGHER A, CHAMBERS TJ, TOBIAS JH. The estrogen antagonist ICI 182, 780 reduces cancellous bone volume in female rats. *Endocrinology* 1993, **133** : 2787-2791

GIRASOLE G, JILKA RL, PASSERI G, BOSWELL S, BODER G, WILLIAMS DC, MANOLAGAS SC. 17 beta-estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro : a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 1992, **89** : 883-891

GRECU EO, WEINSHELBAUM A, SIMMONS R. Effective therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis with medroxyprogesterone acetate. *Calcif Tissue Int* 1990, **46** : 294-299

HOROWITZ MC. Cytokines and estrogens in bone : anti-osteoporotic effect. *Science* 1993 **260** : 626-627

HUO B, DOSSING DA, DIMUZIO MT. Differential expression of estrogen receptor mRNA splice variants in the tamoxifen resistant human breast cancer cell line, MCF-7/TAM(R)-1 compared to the parental MCF-7 cell line. *J Bone Miner Res* 1995, **10** : 769-781

IKEGAMI A, INOUE S, HOSOI T, MIZUNO Y, NAKAMURA T, OUCHI Y, ORIMO H. Immunohistochemical detection and Northern blot analysis of estrogen receptors in osteoblastic cells. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 1103-1109

KAPUR S, TAMADA H, DEY SK, ANDREWS GK. Expression of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its receptor in the peri-implantation mouse uterus, and cell-specific regulation of IGF-I gene expression by estradiol and progesterone. *Biol Reprod* 1992, **46** : 206-219

KARIYA M, KANZAKI H, HANAMURA T, IMAI K, NARUKAWA S, INOUE T, HATAYAMA H, MORI T. Progesterone dependent secretion of macrophage colony-stimulating factor by human endometrial stromal cells of nonpregnant uterus in culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 86-90

KOMM BS, TERPENING CM, BENZ DJ, GRAEME KA, GALLEGOS A, KORC M, GREENE GL, O'LALLEY BW, HAUSSLER MR. Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science* 1988, **241** : 81-83

LI CF, ROSS P, CAO X, TEITELBAUM SL. Estrogen enhances $\alpha_v \beta_3$ integrin expression by avian osteoclast precursors via stabilization of β_3 integrin mRNA. *Mol Endocrinol* 1995, **9** : 805-813

LIEBERHERR M, GROSSE B, KACHKACHE M, BALSAN S. Cell signaling and estrogens in female rat osteoblasts : a possible involvement of unconventional nonnuclear receptors. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 1365-1376

LUBAHN DB, MOYER JS, GOLDING TS, COUSE JF, KORACH KS, SMITHIES O. Alteration of reproductive function but not prenatal sexual development after insertional disruption of the mouse estrogen receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, **90** : 11162-11166

- MOLENAAR WH. Effects of growth factors on intracellular pH regulation. *Ann Rev Physiol* 1986, **48** : 363-376
- ORIMO H, SHIRAKI M, INOUE S. Estrogen and bone. *Osteoporosis Int* 1993, Suppl 1 : S153-S156
- ORWOLL ES, KLEIN RF. Osteoporosis in men. *Endocr Rev Commun* 1995, **16** : 87-116
- OURSLER MJ, OSDOBY P, PYFFEROEN J, RIGGS BL, SPELSBERG TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991, **88** : 6613-6617
- PACIFICI R, VANNOICE JL, RIFAS L, KIMBLE RB. Monocytic secretion of interleukin-1 receptor antagonist in normal and osteoporotic women : effects of menopause and estrogen/progesterone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 1135-1141
- PENSLER JM, RADOSEVITCH JA, HIGBEE R, LANGMAN CB. Osteoclasts isolated from membranous bone in children exhibit nuclear estrogen and progesterone receptors. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 797-802
- PINUS H, ORNOY A, PATLAS N, YAFFE P, SCHWARTZ Z. Specific beta estradiol binding in cartilage and serum from young mice and rats is age dependent. *Connective Tissue Res* 1993, **30** : 85-98
- POLI V, BALENA R, FATTORI E, MARKATOS A, YAMAMOTO M, TANAKA H, CILIBERTO G, RODAN GA, COSTANTINI F. Interleukin-6 deficient mice are protected from bone loss caused by estrogen depletion. *Embo J* 1994, **13** : 1189-1196
- PRINCE RL. Counterpoint : estrogen effects on calcitropic hormones and calcium homeostasis. *Endocr Rev* 1994, **15** : 301-309
- PRIOR JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev* 1990, **11** : 386-398
- RAY A, PREFONTAINE KE, RAY P. Down-modulation of interleukin-6 gene expression by 17 β -estradiol in the absence of high affinity DNA binding by the estrogen receptor. *J Biol Chem* 1994, **269** : 12940-12946
- RIDER V, PSYCHOYOS A. Inhibition of progesterone receptor function results in loss of basic fibroblast growth factor expression and stromal cell proliferation during uterine remodeling in the pregnant rat. *J Endocrinol* 1994, **140** : 239-249
- ROODMAN GD. Interleukin-6 : an osteotropic factor ? *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 475-478
- SARDET C, FAFOURNOUX P, POUYSSEGUR J. Alpha-thrombin, epidermal growth factor, and okadaic acid activate the Na⁺/H⁺ exchanger, NHE-1, by phosphorylating a set of common sites. *J Biol Chem* 1991, **266** : 19166-19171
- SATO M, MCCLINTOCK C, KIM J, TURNER CH, BRYANT HU, MAGEE D, SLEMENDA CW. Dual-energy x-ray absorptiometry of raloxifene effects on the lumbar vertebrae and femora of ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 715-724
- SAVOURET JF, RAUCH M, SAR S, WOODRUFF K, CHAUCHEREAU A, REDEUILH G, PARKER MG, MILGROM E. Interplay between estrogens, progestins, retinoic acid and AP-1 on a single regulatory site in the progesterone receptor gene. *J Biol Chem* 1994, **269** : 28955-28962
- SIMPSON ER, MAHENDROO MS, MEANS GD, KILGORE MW, HINSHELWOOD MM, GRAHAM-LORENCE S, AMARNEH B, ITO Y, FISHER CR, MICHAEL MD, MENDELSON CR, BULUN SE. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis. *Endocr Rev* 1994, **15** : 342-355

SMITH EP, BOYD J, FRANK GR, TAKAHASHI H, COHEN RM, SPECKER B, WILLIAMS TC, LUBAHN DB, KORACH KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994, **331** : 1056-1061

STEIN B, YANG MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP. *Mol Cell Biol* 1995, **15** : 4971-4979

SUTHERLAND AE, CALARCO PG AND DAMSKY CH. Developmental regulation of integrin expression at the time of implantation in the mouse embryo. *Development* 1993, **119** : 1175-1186

TANG B, MARKIEWICZ L, KLOOSTERBOER HJ, GURPIDE E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993, **45** : 345-351

TREMOLIÈRES FA, STRONG DD, BAYLINK DJ, MOHAN S. Progesterone and promegestone stimulate human bone cell proliferation and insulin-like growth factor-2 production. *Acta Endocrinol* 1992, **126** : 329-337

Tsuchiya T, Yamakoshi YN, Miyata N. A novel promoting action of fullerene C60 on the chondrogenesis in rat embryonic limb bud cell culture. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, **206** : 885-894

TURNER RT, EVANS GL, WAKLEY GK. Reduced chondroclast differentiation results in increased cancellous bone volume in estrogen-treated growing rats. *Endocrinology* 1994a, **134** : 461-466

TURNER RT, EVANS GL, WAKLEY GK. Skeletal effects of Estrogens. *Endocr Rev* 1994b, **151** : 275-300

TURNER CH, SATO M, BRYANT HU. Raloxifene preserves bone strength and bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1994c, **135** : 2001-2005

VANDERSCHUEREN D, VAN HERCK E, SUIKER AM, ALLEWAERT K, VISSER WJ, GEUSENS P, BOUILLON R. Bone and mineral metabolism in the adult guinea pig : long-term effects of estrogen and androgen deficiency. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 1407-1415

VANDERSCHUEREN D, VAN HERCK E, SUIKER AM, ALLEWAERT K, VISSER WJ, SCHOT LP, CHUNG K, LUCAS RS, EINHORN TA, BOUILLON R. Bone and mineral metabolism in the androgen-resistant (testicular feminized) male rat. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 801-809

VERHAAR HJ, DAMEN CA, DUURSMA SA, SCHEVEN BA. A comparison of the action of progestins and estrogen on the growth and differentiation of normal adult human osteoblast-like cells in vitro. *Bone* 1994, **15** : 307-311

WEI LL, LEACH MW, MINER RS, DEMERS LM. Evidence for progesterone receptors in human osteoblast-like cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1993, **195** : 525-532

WILLIAMS DC, PAUL DC AND BLACK LJ. Effects of estrogen and tamoxifen on serum osteocalcin levels in ovariectomized rats. *Bone Miner* 1991, **14** : 205-220

3

Calcitonine et hormones calciotropes

La calcitonine, hormone sécrétée par les cellules C de la thyroïde, agit directement sur l'ostéoclaste d'une manière importante, mais transitoire, pour diminuer la résorption osseuse.

Les hormones calciotropes (parathormone et vitamine D) constituent un système endocrine, régulateur majeur du métabolisme du calcium et du turnover osseux. Quand le calcium est nécessaire, les glandes parathyroïdes sont stimulées pour sécréter la parathormone. Cette hormone agit sur l' α hydroxylase dans le rein qui synthétise la 1,25 dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)₂ D3, calcitriol), métabolite actif de la vitamine D qui régule l'absorption intestinale du calcium et agit sur la sécrétion de parathormone. La vitamine D a une action importante sur la différenciation des cellules osseuses in vitro, ce qui indique qu'elle pourrait être impliquée dans la régulation de la densité osseuse.

En raison de l'altération de la fonction rénale avec l'âge, les taux sériques de 1,25(OH)₂D3 diminuent lors du vieillissement, de même que l'absorption intestinale du calcium. Du fait de cette carence et de la diminution de la fonction rénale, l'augmentation des taux de parathormone qui survient lors du vieillissement n'est plus corrigée par l'apport de vitamine D.

Bien que des variations des taux circulants des hormones influant sur le métabolisme phosphocalcique aient été décrites depuis de nombreuses années, le rôle des récepteurs à ces hormones, qui pourrait s'avérer tout aussi déterminant dans la genèse de la perte osseuse, n'a fait l'objet que d'une ébauche.

Calcitonine

La calcitonine est une hormone peptidique de 32 acides aminés, sécrétée par les cellules C (para-folliculaires) de la thyroïde. C'est la seule hormone qui agit directement sur l'ostéoclaste d'une manière importante, mais tran-

sitoire, pour diminuer la résorption osseuse. Elle diminue le calcium sérique *in vivo*. En raison de ces actions, la calcitonine est considérée comme un antagoniste physiologique de la PTH. Cependant, le rôle précis de la calcitonine endogène sur le métabolisme de l'os n'est pas clairement établi.

Le rôle de la calcitonine, est discuté dans le cadre du développement de l'ostéoporose (Mc Dermott, 1987). Si son taux demeure moins élevé chez la femme que chez l'homme, la plupart des études ne trouvent cependant pas d'effet de l'âge sur la sécrétion basale de calcitonine, ni sur la réponse au calcium. Pour certains auteurs, la carence œstrogénique s'accompagnerait d'une diminution de la réserve en calcitonine. Cependant, la comparaison entre des femmes ménopausées ayant une ostéoporose et des femmes ménopausées de même âge ne présentant pas d'ostéoporose ne révèle aucune carence en calcitonine (Prince, 1989). Pour la plupart des auteurs, les situations de carence dues à une thyroïdectomie ne sont d'ailleurs pas associées à une ostéoporose.

Il existe donc une controverse quant à la diminution des taux de calcitonine liée à la carence en œstrogènes et encore plus, au vieillissement. Les études réalisées tant chez l'homme que chez l'animal ne permettent pas d'affirmer que la calcitonine endogène exerce une action protectrice vis-à-vis de l'os. Enfin, récemment, Yamamoto et coll. (1995) ont montré chez le rat que, en présence d'une administration de PTH, la calcitonine avait un effet protecteur sur l'os trabéculaire.

Des récepteurs aux œstrogènes sont présents sur les cellules C de la thyroïde. La synthèse des récepteurs à la calcitonine au cours de la différenciation des ostéoclastes est régulée par la calcitonine elle-même (Takahashi et coll. 1995). Ce phénomène pourrait expliquer l'efficacité transitoire de la calcitonine constatée dans les essais cliniques.

Vitamine D

La présence de récepteurs de la 1,25 dihydroxy-vitamine D3 (1,25(OH)₂D3 ou calcitriol) (*Vitamin D Receptors* ou VDR) sur les ostéoblastes et les précurseurs des ostéoclastes suggère que ce métabolite actif de la vitamine agit directement sur l'os. Il se lie à des récepteurs spécifiques sur les ostéoblastes et exerce des effets génomiques sur la synthèse de collagène de type I, l'activité phosphatase alcaline et la synthèse des protéines non collagéniques, telles que l'ostéocalcine, l'ostéopontine et la fibronectine. Cependant, les effets de ce métabolite varient selon le degré de différenciation des ostéoblastes, ce qui lui confère un rôle modulateur vis-à-vis de l'activité de ces derniers.

De plus, il a récemment été montré que le calcitriol a des effets membranaires non génomiques faisant intervenir le calcium intracellulaire. Cette hormone modifie également le métabolisme des phospholipides membranaires des ostéoblastes, mécanisme qui pourrait être impliqué dans le processus de calcification de la matrice osseuse.

Lorsqu'il existe une carence en vitamine D, les taux de tous ses métabolites, notamment les taux de 25(OH) D et de 24, 25(OH)₂ D diminuent. Cependant, en présence d'anomalies nettes de la minéralisation, le taux de calcitriol, quoique faible, demeure normal.

En réponse aux hormones calciotropes, les ostéoblastes libèrent des cytokines qui activent les ostéoclastes (Suda, 1992). Il est connu que l'IGF-I stimule la formation osseuse *in vitro* et *in vivo*. Plusieurs études ont montré que la vitamine D renforce l'action de l'IGF-I en augmentant les récepteurs de l'IGF-I (Kurose et coll., 1990). Le calcitriol stimule la différenciation des ostéoblastes, mais pourrait avoir un effet délétère à long terme par inhibition des stades finaux de la formation osseuse. En plus du rôle joué par le calcitriol, il convient d'envisager la notion de résistance des tissus et donc le rôle des récepteurs VDR.

In vitro, en cultures d'organes, le calcitriol induit une résorption osseuse se traduisant par une augmentation des ostéoclastes et de leur activité, alors qu'il n'existe pas de récepteurs VDR sur les ostéoclastes. *In vivo*, cette action sur les ostéoclastes n'est pas démontrée. En effet, la carence en vitamine D entraîne un trouble de la minéralisation et l'excès de calcitriol ne conduit pas *in vivo* à une augmentation de la résorption osseuse, mais à une accumulation d'os ostéoïde accompagnée d'une déplétion en ostéoclastes (Gallagher, 1986).

Parathormone

La parathormone (PTH) est connue pour son action catabolique sur l'os. Depuis plusieurs années, un effet anabolique a été démontré indépendamment de la sécrétion de calcitonine. Le mécanisme par lequel la PTH augmente la masse osseuse reste à élucider. Pour certains, cet effet anabolique impliquerait la stimulation de la synthèse de facteurs de croissance comme l'IGF-I (Canalis et coll., 1989).

Les fragments 10-15 et 24-34 de la PTH sont impliqués dans la liaison de cette hormone à son récepteur et la région 28-34 augmente la prolifération des ostéoblastes *via* l'activation de la protéine kinase C membranaire. La PTH influence la synthèse du récepteur du calcitriol *via* l'activation de la protéine kinase A dans les cellules osseuses.

Lorsqu'il y a carence œstrogénique, la résorption osseuse est accrue. Elle s'accompagne d'une diminution de la réabsorption tubulaire du calcium,

cependant le taux de PTH demeure inchangé. Ceci est cohérent avec le fait que la perte osseuse est une conséquence et non une cause des changements de taux de PTH. Certains paramètres, comme la consommation de tabac et de café, entraînent une diminution du taux de PTH (Landin-Wilhelmsen et coll., 1995). Avec le vieillissement, la balance calcique négative est responsable d'une augmentation du taux de PTH. Une comparaison du système endocrine PTH-vitamine D, effectuée chez les femmes blanches et noires de même statut socio-économique et nutritionnel, n'a pas mis en évidence de différence dans les taux de calcium sérique, de 25(OH) D et de PTH (Meier et coll., 1991)

De nombreuses études ont tenté de démontrer un effet thérapeutique de la PTH. Lorsqu'elle est administrée à petites doses et de manière intermittente, la PTH a un effet mitogène *in vitro* sur les ostéoblastes (Tam et coll., 1982 ; Dempster et coll., 1993). *In vivo* et en administration intermittente, elle a un effet anabolique. En revanche, en administration continue, elle a un effet délétère, proche de celui observé au cours d'une hyperparathyroïdie. Chez l'homme, le gain de masse trabéculaire s'accompagne d'une augmentation de la porosité corticale qui semble corrigée par l'administration conjuguée d'œstrogènes (Reeve et coll., 1991).

Conséquences pour l'ostéoporose

L'ostéoporose n'est pas une maladie résultant d'un déficit en vitamine D. Cependant, une insuffisance en vitamine D peut être associée avec les effets d'autres facteurs endocriniens. En dehors des grands déficits vitaminocalciques responsables de l'ostéomalacie, des déficiences modérées en vitamine D sont en effet responsables d'une diminution de l'absorption digestive du calcium et d'une hyperparathyroïdie modérée. Les études faisant état de variations du contenu minéral osseux et des hormones calciotropes en fonction des saisons (Krall et coll., 1989 ; Lukert et coll., 1992), et donc en fonction du stock en vitamine D, suggèrent que la déficience en vitamine D n'est pas sans effet sur l'os. Ces carences modérées ne sont pas propres aux personnes âgées et institutionnalisées (Lips et coll., 1988) puisque l'on retrouve des carences en calcium importantes ainsi que des carences en vitamine D dans des populations plus jeunes. Par contre, dans la population âgée institutionnalisée, la fréquence de l'insuffisance en vitamine D est plus grande. Ainsi, une étude portant sur une population de 539 femmes en post-ménopause, mais âgées de moins de 65 ans, a permis de mettre en évidence chez 49 femmes l'existence d'une corrélation entre une masse osseuse basse et la carence en vitamine D (Villarréal et coll., 1991).

A la ménopause, la carence en œstrogènes est responsable d'un accroissement de la résorption osseuse, d'une diminution de la réabsorption

tubulaire du calcium et d'une diminution du phosphore. Le taux de PTH est inchangé, mais il existe une modification de la sensibilité à la PTH avec, en particulier, une réduction de la fréquence de l'amplitude des pulses de PTH (Harms et coll., 1994). Le suivi de populations en pré-ménopause, puis post-ménopause, a permis de constater une diminution des taux de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, métabolite actif de la vitamine D, essentiellement chez les femmes ayant eu une ovariectomie (Gennari et coll., 1990) ou chez les femmes traitées par inhibiteur de la LH-RH (*luteinizing hormone-releasing hormone*) (Hartwell et coll., 1990). Chez ces femmes, ce déficit s'accompagne également d'une résistance au $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$. Par ailleurs, l'apport d'œstrogènes provoque une augmentation du $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ accompagnée d'une augmentation du phosphore, sans modification du taux de PTH.

Chez les femmes ayant une carence en œstrogènes, on a pu identifier un sous-groupe présentant la masse osseuse plus basse qui, simultanément, montre des taux élevés à la fois en PTH et en $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (Gallagher et coll., 1980). Certaines femmes ont donc une double carence, en calcium et en vitamine D, ce qui peut modifier leur profil biologique de base.

La réponse à l'apport en œstrogènes dépend également du taux de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$. Cette observation est à rapprocher d'autres données montrant que, malgré un apport en œstrogènes à doses connues comme conservatrices pour l'os, certaines patientes présentent une perte osseuse atteignant 5 à 20 %. S'agit-il d'une résistance aux œstrogènes, d'un manque de compliance ou d'une interférence des œstrogènes avec d'autres facteurs de risque, tels le tabagisme ou des apports vitamino-calciques insuffisants ?

En post-ménopause, si le calcium et la vitamine D ne peuvent remplacer l'œstrogénothérapie, le contrôle d'apports suffisants constitue cependant un élément nécessaire à une bonne réponse osseuse.

Les patients ayant une ostéoporose sont plus sensibles à la PTH, et sont donc plus vulnérables vis-à-vis de régimes pauvres en calcium, ce qui expliquerait la relative efficacité des traitements par le calcium et la vitamine D (Kotowicz et coll., 1990). D'une étude à l'autre, les taux de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ sont très différents. En revanche, la réponse de la $1-\alpha$ hydroxylase à certains stimuli serait modifiée. Ainsi, chez certains patients, on a pu mettre en évidence une réponse inadaptée de la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ au phosphore.

Le fait que les carences vitamino-calciques et les effets des autres facteurs de risque (carence en œstrogènes) soient intriqués peut expliquer l'hétérogénéité des réponses thérapeutiques dans les populations en post-ménopause tardive.

Par ailleurs, du fait d'une action directe des bisphosphonates sur la réabsorption tubulaire des phosphates responsables d'une hyperphosphatémie et du fait de l'apparition d'une hypocalcémie liée à une élévation

initiale de la PTH, on peut se demander quel serait l'effet des bisphosphonates dans une population présentant simultanément une carence en calcium et une carence en vitamine D.

L'ampleur de l'insuffisance en vitamine D est attestée par le ralentissement de l'activité de la parathyroïde observé dans les populations recevant un apport en vitamine D. L'apport supplémentaire s'avère en effet efficace chez les sujets institutionnalisés chez lesquels l'activité de la parathyroïde est ralentie (Chapuy et coll., 1992). En revanche, elle se révèle inefficace chez des patientes ambulatoires chez lesquelles on ne note pas de variation des taux de PTH (Lips, 1994).

BIBLIOGRAPHIE

BIKLE D. Role of vitamine D, its metabolites and analogs in the management of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1994, **20** : 759-775

CANALIS E, CENTRELLA M, BURCH W, MCCARTHY TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989, **83** : 60-65

CHAPUY MC, ARLOT ME, DUBOEU F, BRUN J, CROUZET B, ARNAUD S, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1637-1642

DEMPSTER DW, COSMAN F, PARIEN M, SHEN V, LINDSAY R. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. [Published erratum appears in *Endocr Rev* 1994, **15** : 261]. *Endocr Rev* 1993, **14** : 690-709

GALLAGHER JC, RIGGS BL, JERPAK CM, ARNAUD CD. The effect of age on serum immunoreactive parathyroid hormone in normal and osteoporotic women. *J Lab Clin Med* 1980, **95** : 373-385

GALLAGHER JA, BENETON M, HARVEY L, LAWSON DE. Response of rachitic rat bones to 1.25 dihydroxyvitamin D₃ : biphasic effects on mineralization and lack of effect on bone resorption. *Endocrinology* 1986, **119** : 1603-1609

GENNARI C, AGNUSDEI, NARDI P, CIVITELLI R. Estrogen preserves a normal intestinal responsiveness to 1.25-dihydroxyvitamin D₃ in oophorectomized women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 1288-1293

HARMS HM, NEUBAUER O, KAYSER C, WÜSTERMANN PR, HORN R, BROSA U, SCHLINKE E, KÜLPMANN WR VON ZUR MÜHLEN A. Pulse Amplitude and Frequency Modulation of Parathyroid Hormone in Early Postmenopausal Women before and on Hormone Replacement Therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 48-52

HARTWELL D, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 127-132

- KOTOWICZ MA, MELTON LJ, CEDEL SL, O'FALLON WM, RIGGS BL. Effect of age on variables relating to calcium and phosphorus metabolism in women. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 345-352
- KRALL EA, SAHYOUN N, TANNENBAUM S, DALLAL GE, DAWSON-HUGHES B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989, **321** : 1777-1783
- KUROSE H, YAMAOKA K, NAKAJIMA S, SEINO Y. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25-(OH)₂D₃) increases insulin-like growth factor I (IGF-I) receptors in clonal osteoblastic cells. Study on interaction of IGF-I and 1,25-(OH)₂D₃. *Endocrinology* 1990, **126** : 2088-2094
- LANDIN-WILHELMSSEN K, WILHELMSSEN L, LAPPAS G, ROSEN T, LINDSTEDT G, LUNDBERG PA, WILSKE J, BENGTTSSON BA. Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women : relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1995, **56** : 104-108
- LINDSAY R. Why do oestrogens prevent bone loss ? [Review]. *Baillieres Clin Obst Gynecol* 1991, **5** : 837-852
- LIPS P, WIERSINGA A, VAN GINKEL FC, JONGEN MJ, NETELENBOS JC, HACKENG WH, DELMAS PD, VAN DER VIJGH WJ. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, **67** : 644-650
- LIPS P. The effect of vitamin D supplementation on the incidence of hip fractures in elderly people. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : S 148
- LUKERT B, HIGGINS J, STOSKOPF M. Menopausal bone loss is partially regulated by dietary intake of vitamin D. *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 173-179
- MCDERMOTT MT, KIDD GS. The role of calcitonin in the development and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 1987, **8** : 377-390
- MEIER DE, LUCKEY MM, WALLENSTEIN S, CLEMENS TL, ORWOLL ES, WASLIEN CI. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women : association with racial differences in Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **72** : 703-710
- PRINCE RL, DICK IM, PRICE RI. Plasma calcitonin levels are not lower than normal in osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **68** : 684-687
- RIGGS BL, O'FALLON WM, LANE A, HODGSON SF, WAHNER HW, MUHS J, CHAO E, MELTON LJ. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women : extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 265-275
- REEVE J, BRADBEER JN, ARLOT M, DAVIES UM, GREEN JR, HAMPTON L, EDOUARD C, HESP R, HULME P, ASHBY JP et coll. hPTH 1-34 treatment of osteoporosis with added hormone replacement therapy : biochemical, kinetic and histological responses. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 162-170
- SUDA T, TAKAHASHI N, MARTIN TJ. Modulation of osteoclast differentiation [published erratum appears in *Endocr Rev* 1992, **13** : 191]. *Endocr Rev* 1992, **13** : 66-80
- TAKAHASHI S, GOLDRING S, KATZ M, HILSENBECK S, WILLIAMS R, ROODMAN GD. Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J Clin Invest* 1995, **95** : 167-171
- TAM CS, HEERSCHE JN, MURRAY TM, PARSONS JA. Parathyroid hormone stimulates bone apposition rate independently of its resorptive action : differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982, **110** : 506-512

VILLAREAL DT, CIVITELLI R, CHINES A, AVIOLI LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **72** : 628-634

YAMAMOTO M, SEEDOR JG, RODAN GA, BALENA R. Endogenous calcitonin attenuates parathyroid hormone-induced cancellous bone loss in the rat. *Endocrinology* 1995, **136** : 788-795

II

Évaluations cliniques

Introduction

La perte osseuse due à l'ostéoporose progresse pendant de nombreuses années sans symptôme et une fracture - événement grave pour une personne âgée - est habituellement la première manifestation de la maladie.

La perte osseuse et la masse osseuse sont les deux déterminants principaux du risque fracturaire ; on ne peut interpréter les variations de l'un qu'en fonction des valeurs de l'autre.

L'os cortical, présent au niveau des diaphyses osseuses, représente les 3/4 de la masse osseuse mais seulement 1/3 de sa surface, tandis que l'os trabéculaire, constituant les épiphyses, les vertèbres, le pelvis et les os plats est un os au métabolisme actif et au renouvellement rapide.

La perte osseuse liée à l'âge, du milieu à la fin de la vie, peut être estimée dans les deux sexes à 25 % d'os cortical et 25 % d'os trabéculaire. Chez la femme, il faut ajouter à cette perte liée à l'âge la perte minérale liée à la carence œstrogénique : elle est évaluée à 10 % d'os cortical et 25 % d'os trabéculaire. Une femme âgée a donc un os trabéculaire ayant perdu la moitié de la densité qu'il avait au début de sa vie adulte.

On admet habituellement que la perte osseuse commence à l'âge adulte, c'est-à-dire tout de suite après que le pic de masse osseuse ait été atteint, vers l'âge de 35 ans. La décroissance de masse osseuse se ferait alors à un rythme compris entre 0,2 et 1,3 %/an. La décroissance précoce varie avec le site exploré : 0,6 à 0,8 %/an pour le triangle de Ward ; 0,2 à 0,6 %/an pour le col fémoral ; 0,3 à 1,3 %/an pour les corps vertébraux ; 0,4 à 0,6 %/an pour le radius. Cependant cette perte osseuse précoce n'est pas admise par tous les auteurs : certaines études n'ont pas montré de modification de la densité minérale osseuse (DMO) dans une tranche d'âge comprise entre 35 et 50 ans. La raison pourrait être l'inclusion dans ces études de sujets d'âge inférieur à 35 ans, âge auquel la masse osseuse est encore en train d'augmenter.

En dépit d'une relation inverse entre l'âge et la densité du squelette entier, la perte osseuse n'est pas homogène d'un site du squelette à un autre chez le même sujet et pour le même site chez des sujets différents. D'autre part, le pic de masse osseuse n'est peut-être pas atteint au même âge en fonction du site.

Le pic de masse osseuse est le premier déterminant du risque de fracture : testée *in vitro*, la résistance de l'os dépend à 80 % de sa masse. La diminution d'1 écart-type de la masse osseuse totale est responsable d'une augmentation du risque de fracture vertébrale de 50 à 100 %, et la diminution d'1 écart-type de la masse osseuse du col fémoral est responsable d'une augmentation du risque de fracture du col de 160 %.

Les os fracturés sont classiquement l'avant-bras et le poignet, les corps vertébraux (dite fracture-tassement) et l'extrémité supérieure du fémur. L'étude américaine SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*), ayant suivi 9 000 femmes âgées de plus de 65 ans, a montré que d'autres fractures sont plus fréquentes avec l'âge et sont associées à une réduction de la masse osseuse. Ces autres sites fracturaires représenteraient 75 % des fractures non-vertébrales : ce sont le pied, les orteils, l'humérus, les côtes, la jambe, le bassin, la main et la clavicule. Quoiqu'il en soit le risque fracturaire est inversement lié à la valeur du pic de masse osseuse atteint à l'âge adulte. Une modeste augmentation de ce pic de masse osseuse (0,5 écart-type) suffirait pour réduire considérablement le risque de fracture au cours du dernier tiers de la vie.

Pour mesurer la densité minérale osseuse plusieurs technologies sont disponibles. En dépit de la précision des appareils utilisés actuellement, il y a un recouvrement important des valeurs relevées chez les patients qui se fracturent et chez les autres.

La mesure de la DMO au niveau de l'extrémité distale du radius a une bonne valeur prédictive des fractures survenant au niveau de l'avant-bras, du rachis et du col fémoral. Les études concluent à un risque relatif de 1.4 à 2.2 pour chaque diminution d'1 écart-type par rapport à la DMO moyenne pour l'âge. Pour la plupart des auteurs, la meilleure valeur prédictive du risque fracturaire à un site particulier serait la mesure de DMO du site en question. Cependant, le prolongement de l'étude SOF montre que la mesure à tous les sites (hanche, radius ou calcanéum) apporterait une bonne valeur prédictive du risque de fracture de n'importe quel site. Bien plus, la DMO du calcanéum aurait la même valeur prédictive des fractures du poignet que la DMO du poignet. Ce fait est important à considérer d'un point de vue économique dans l'hypothèse où la DMO devrait être évaluée chez un grand nombre de femmes.

Indépendamment de la DMO, des anomalies architecturales de l'os contribuent aussi à fragiliser l'os. Ces anomalies apparaissent particulièrement au niveau de l'os trabéculaire des corps vertébraux. Les travées horizontales de l'os trabéculaire semblent disparaître en premier, déstabilisant les travées verticales. Cependant, on ne sait pas actuellement évaluer la responsabilité des anomalies architecturales dans l'élévation du risque fracturaire car on ne dispose pas de technique non invasive pour décrire cette architecture. Il est démontré qu'à masse osseuse équivalente,

les sujets avec fractures ont plus d'anomalies architecturales que les autres. Le développement de nouvelles technologies (ultra-sons ?) pour explorer facilement ces anomalies architecturales permettrait d'évaluer simplement leur contribution au risque fracturaire.

Considérant qu'à partir de la cinquième décennie, l'ostéoformation ne compense pas complètement la résorption osseuse, un renouvellement rapide de l'os s'accompagne inévitablement d'une perte osseuse accélérée et d'une élévation du taux des marqueurs biochimiques du remodelage.

Un bon marqueur du remodelage osseux devrait être spécifique de l'os, sensible à de faibles variations de l'équilibre entre résorption et formation, corrélé aux autres mesures de la résorption et de la formation et étroitement corrélé aux mesures de la DMO.

Pour une utilisation large, il faudrait encore que ce marqueur biochimique soit facile à obtenir, à stocker et à mesurer, et insensible à des facteurs confondants potentiels comme les habitudes alimentaires, le statut endocrinien et le rythme nyctéméral. Actuellement, il n'y a pas de marqueur idéal, mais les espoirs sont autorisés... Plusieurs produits de dégradation du collagène de type I sont potentiellement des marqueurs de la résorption. Les produits de l'activité cellulaire ostéoblastique entrant dans la circulation sont des marqueurs de formation. Les plus utilisés sont la phosphatase alcaline sérique et l'ostéocalcine.

Finalement, la meilleure valeur prédictive du risque fracturaire serait donnée par une association des marqueurs biochimiques et de la mesure de DMO, afin d'estimer à la fois la résistance osseuse et la vitesse de résorption.

4

Techniques d'évaluation de la perte osseuse

Chez une femme de race blanche, âgée de 50 ans, le risque cumulé (*lifetime risk*) de fracture du col du fémur est de 19 %, 16 % pour les tassements vertébraux et 16 % pour la fracture du poignet.

Le risque, pour l'ensemble des fractures ostéoporotiques, est proche de 40 % chez la femme âgée de plus de 50 ans (Melton et coll., 1992). Une masse osseuse basse est de loin le facteur de risque le plus important dans la genèse des fractures ostéoporotiques, bien que d'autres facteurs doivent être pris en compte, notamment l'âge, les antécédents familiaux et personnels de fractures, certains paramètres de structure mal définis qui influencent la fragilité de l'os par le biais de l'architecture, la longueur du col fémoral ainsi que d'autres facteurs indépendants de la masse et de l'architecture osseuses, comme la fréquence des chutes chez les personnes âgées.

La perte osseuse liée à l'âge est un processus universel. Elle est plus marquée chez la femme que chez l'homme. En outre, le profil de perte osseuse est différent suivant qu'il s'adresse à l'os trabéculaire (os spongieux) ou à l'os cortical (os compact). En ce qui concerne la femme, il existe quelques incertitudes quant à l'âge auquel le pic de masse osseuse est achevé. Des incertitudes demeurent également quant à l'amplitude de la perte osseuse préménopausique en fonction du site squelettique. La ménopause est suivie d'une perte osseuse accélérée au niveau du squelette axial et périphérique. Le traitement hormonal substitutif empêche sa survenue, mais il est malheureusement impossible de prédire cliniquement le niveau de masse osseuse chez une femme récemment ménopausée. Dans quelques cas, il est possible d'identifier certains facteurs de risque dont l'épidémiologie a montré l'association à une masse osseuse abaissée. Toutefois, leur valeur prédictive au plan individuel reste insuffisante.

La plupart des études montrent que 15 à 30 % seulement de la variance de la masse osseuse mesurée à la colonne lombaire, à la hanche ou au

radius peut être expliquée par l'ensemble des facteurs de risque cliniques de l'ostéoporose, même en utilisant des algorithmes sophistiqués. Ainsi, de multiples méthodes permettant de mesurer la masse osseuse se sont développées au cours des vingt dernières années (Mazess et Wahner, 1988) (tableau 4-I).

Tableau 4-I – Aspects techniques des méthodes de mesure de la masse osseuse

Techniques couramment utilisées	En cours d'investigation	Autres techniques
Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA)	Atténuation et vitesse du son par ultrasonographie (BUA * et SOS **)	Absorptiométrie biphotonique (DPA)
Tomodensitométrie quantitative (scanner)	Densitométrie radiographique	Activation neutronique
Absorptiométrie monophotonique (SPA) et aux rayons X (SXA)	Imagerie par résonance magnétique	Radiogrammétrie

* BUA = *Broadband Ultrasound Attenuation*

** SOS = *Speed of sound*

Techniques de mesure de la masse et de l'architecture osseuse

Dans l'idéal, la technique de mesure de la masse et/ou de la densité osseuse devrait être fiable, rapide et ne donner lieu qu'à une faible irradiation. Elle devrait avoir une bonne exactitude permettant ainsi d'établir avec précision le diagnostic. Elle devrait également avoir une bonne reproductibilité afin d'effectuer un suivi correct. Elle devrait aussi permettre la prédiction du risque fracturaire validé ainsi que la mesure de sites osseux multiples et la séparation des compartiments os trabéculaire/os cortical pour l'investigation de nouvelles thérapeutiques. Aucune des techniques citées ci-dessus ne répond totalement à ces critères idéaux (tableau 4.II). On peut cependant noter d'ores et déjà que l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X est indiscutablement la technique la plus couramment utilisée à l'heure actuelle. Cependant, un dépistage plus large de l'ostéoporose dans le futur nécessiterait l'utilisation de techniques de moindre coût.

Absorptiométrie monophotonique (SPA) et absorptiométrie monophotonique aux rayons X (SXA)

L'absorptiométrie utilise un faisceau collimaté de photons de basse énergie provenant d'une source isotopique (habituellement de l'iode 125) afin de mesurer le contenu minéral osseux à un site périphérique comme le

Tableau 4-II – Comparaison des techniques les plus couramment utilisées dans la mesure de la masse osseuse

Techniques	Sites	Erreur de reproductibilité (%)	Inexactitude (%)	Temps d'examen (min)	Dose irradiante (mRem)	Coût approximatif (Frs)
SPA et SXA	Radius distal/proximal Calcanéum	0,5-2	3-5	10-15	5-10	200
DPA	Colonne lombaire Hanche Corps entier Colonne lombaire	2-4	4-10	20-40	5	—
DXA	Col Corps entier Radius	0,5-2	3-10	1-15	1-30	400
Scanner	Colonne Radius	2-5 1-2	5-20 5	10-20 10	100-1 000 5-10	400-600

radius ou le calcanéum, deux sites dans lesquels l'épaisseur des tissus mous environnants est basse et peut être contrôlée. Le contenu minéral osseux est exprimé en grammes par centimètre (g/cm) d'os (contenu minéral osseux, CMO) ou, lorsqu'il tient compte de la section de l'os, en g/cm² (densité minérale osseuse, DMO). L'absorptiométrie monophotonique donne une mesure intégrée du contenu minéral osseux, mais peut analyser préférentiellement, en fonction du site de mesure, les compartiments spongieux ou corticaux. Ainsi, le radius proximal (*mid radius*) est constitué de 90 % d'os compact alors que les radius distal et ultradistal contiennent respectivement 35 et 65 % d'os spongieux. Ce dernier prédomine largement dans le calcanéum.

L'absorptiométrie monophotonique a pour avantages de ne soumettre qu'à une faible irradiation et d'avoir un coût peu élevé. L'erreur d'exactitude de la technique, c'est-à-dire la différence entre la valeur mesurée et celle déduite du poids des cendres est faible, de l'ordre de 3 à 5 %, et est essentiellement liée à la variation de l'épaisseur des tissus mous entourant l'os. La reproductibilité est excellente in vivo, de l'ordre de 0,5 à 2 % selon le type d'appareil. Elle est plus élevée pour le site ultradistal que pour les sites distal et proximal.

Les performances techniques de l'absorptiométrie monophotonique ont été récemment améliorées en remplaçant la source radioactive par un tube aux rayons X (SXA), ce qui devrait déboucher sur une utilisation plus large de la technique (Kelly et coll., 1994 ; Rey et coll., 1994). Il existe une cor-

relation significative entre les mesures de la masse osseuse à l'avant-bras et celles de la colonne vertébrale, la hanche et le squelette entier, mais avec des coefficients de corrélation relativement bas, de l'ordre de 0,5 à 0,7. Ceci suggère que la masse osseuse à un site squelettique ne peut pas être prédite de façon valable chez un patient donné à partir d'une mesure effectuée à un autre site.

Cette observation, en grande partie liée aux erreurs d'exactitude des techniques employées, est à l'origine d'une controverse sur le choix du site de mesure de la masse osseuse. L'objectif de la mesure de masse osseuse est de prédire le risque de fracture. Or, ce sont les études prospectives qui permettent de comparer la capacité des différentes techniques à prédire ce risque. Cet aspect est donc discuté plus loin.

Absorptiométrie osseuse biphotonique (DPA)

Cette technique utilise une source de gadolinium 153 produisant des photons avec deux niveaux d'énergie différents, ce qui permet de prendre en compte l'épaisseur variable des tissus mous lorsque l'on mesure la densité osseuse de la colonne lombaire, de la hanche ou du corps entier. Au niveau de la colonne lombaire, la zone de mesure inclut typiquement les vertèbres lombaires L1, L2, L3 et L4. L'incidence frontale inclut le corps vertébral et l'arc postérieur de la vertèbre, à l'exception des apophyses transverses. Le contenu minéral osseux (CMO) est corrigé en fonction de la surface de projection de la vertèbre et exprimé en DMO. Celle-ci peut être surestimée en raison de la présence de calcifications aortiques et plus fréquemment, en raison de modifications arthrosiques (condensation des plateaux, ostéophytose, hypertrophie des articulations interapophysaires postérieures). L'utilisation d'un bras rotatif et de multidétecteurs qui accroissent la captation du flux photonique permet de faire une mesure de la DMO restreinte au corps vertébral lorsque le rayonnement est latéral, parallèle au plan de la table (Uebelhart et coll., 1990). L'examen donne alors une mesure plus spécifique de l'os spongieux du corps vertébral, structure osseuse la plus vulnérable au cours du processus ostéoporotique. La sensibilité de la technique est donc meilleure. Malheureusement, cet avantage s'accompagne d'une moins bonne reproductibilité et d'incertitudes quant à l'exactitude de la mesure.

De façon générale, lors de la mesure de densité osseuse de la colonne lombaire et du col fémoral, l'erreur d'exactitude de la DPA est plus élevée que celle de la SPA, de l'ordre de 4 à 10 % si l'on tient compte du peu de données publiées. L'erreur de reproductibilité est aussi supérieure à celle de la SPA (de 2 à 4 %) et liée à de nombreux problèmes techniques, comme la détection des bords de la surface osseuse et la décroissance de l'activité de la source radioactive qui doit être changée à intervalles périodiques, ce qui nécessite des contrôles de qualité très rigoureux. De plus, le temps

d'examen est long, de l'ordre de 20 minutes pour la colonne lombaire ou la hanche à 40 minutes pour le corps entier. Ces limitations techniques permettent de comprendre que l'absorptiométrie biphotonique n'ait réellement pris son essor qu'avec l'avènement des appareils à rayons X.

Absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA)

Un progrès majeur a été obtenu avec le remplacement de la source de gadolinium par un tube à rayons X dont le flux photonique biphotonique est plus élevé. Outre le fait que le faisceau photonique est doté d'une meilleure résolution spatiale, il est aussi mieux dirigé. Le temps d'examen est beaucoup plus court, la dose d'irradiation très faible et la reproductibilité améliorée. L'erreur d'exactitude provient peut-être de l'impossibilité d'identifier de manière fiable des zones anatomiques au sein de la hanche (col fémoral, trochanter, région inter-trochantérique et triangle de Ward). L'énergie photonique, plus élevée, permet une mesure latérale des corps vertébraux, notamment grâce à la nouvelle génération de machines qui associent un bras rotatif et de multiples détecteurs à un faisceau conique.

Outre la mesure au niveau de la colonne vertébrale et de la hanche, la DXA permet une mesure relativement rapide (5 à 15 minutes) et reproductible (1 à 2 %) du contenu minéral osseux du corps entier et de la composition en tissus mous. D'autres sites osseux peuvent être identifiés et mesurés avec précision, comme les radius proximal et distal. L'évolution de cette technique se fait vers des appareils utilisant des tubes à plus haute énergie et de très nombreux détecteurs, ce qui permet de raccourcir le temps d'examen, d'améliorer la résolution de l'image et, pour certains appareils, de faire une évaluation morphométrique des déformations vertébrales à la colonne dorsale et lombaire. La validation de cette technique, qui pourrait théoriquement se substituer à l'évaluation radiographique des tassements vertébraux, est actuellement en cours. De plus, les résultats de l'étude française EPIDOS réalisée à partir d'une cohorte de 7 598 femmes montrent que la diminution de la DMO mesurée par DXA au niveau du col fémoral et du corps entier est associée de façon significative au risque de fracture du col du fémur, même chez les femmes très âgées. Cette étude prouve que la mesure de la DMO au niveau du grand trochanter constitue le paramètre le plus prédictif de fracture (Schott et coll., 1995).

Tomodensitométrie radiographique (scanner)

Il s'agit là d'une extension des techniques scannographiques classiques destinée à quantifier l'absorption des radiations ionisantes par les tissus calcifiés (Genant et coll., 1988). Les valeurs de densité osseuse sont comparées à celles d'un standard de référence constitué de phosphate disodique (K_2HPO) afin de calculer la densité en équivalent de minéral (mg de

K_2HPO/cm^3 de volume osseux). Cette technique reflète donc une densité vraie, tridimensionnelle, contrairement à la mesure en deux dimensions seulement autorisée par la DPA et la DXA.

La tomодensitométrie a été appliquée à la colonne lombaire où elle permet des mesures distinctes dans les compartiments spongieux et corticaux du corps vertébral. La plupart des études ont utilisé une source de rayons X monoénergétique qui surestime la perte osseuse chez les sujets âgés du fait de l'augmentation de la graisse intramédullaire chez ces personnes. Cette interférence peut être éliminée par l'utilisation d'une source bi-énergétique avec cependant en contre-partie, une irradiation significativement plus élevée et une moins bonne reproductibilité.

En raison de son coût, de l'irradiation nécessaire et de sa reproductibilité qui est moins bonne que celle de la DXA, la tomодensitométrie de la colonne vertébrale ne constitue certainement pas la technique diagnostique de première intention lorsque l'on veut évaluer le risque ostéoporotique chez les femmes à la ménopause ou dans le cas des mesures répétées visant à apprécier l'efficacité d'un traitement.

La tomодensitométrie à haute résolution a été récemment appliquée au radius distal. Tout en limitant la dose de rayonnements administrée, elle permet de mesurer de façon distincte la densité de l'os spongieux et de l'os cortical du radius, la mesure étant exacte et reproductible. Il est possible qu'en augmentant encore la résolution des images obtenues, on puisse obtenir, dans un futur proche, une analyse de la structure de l'os spongieux (espacement et continuité des travées osseuses).

Densitométrie radiographique

Il s'agit d'une technique qui connaît un regain d'intérêt grâce à l'utilisation d'une caméra vidéo à haute résolution permettant de digitaliser l'image d'un film radiographique des phalanges et de la comparer à un standard de référence en aluminium. Des études transversales récentes (Cosman et coll., 1991 ; Kleerekoper et coll., 1994) montrent que la mesure de densité minérale des phalanges à l'aide de cette technique semble conduire à des résultats comparables à ceux obtenus avec la DXA. Il faut toutefois souligner que la qualité et la reproductibilité des résultats sont liées à une lecture centralisée des résultats, ce qui augmente considérablement le coût de la technique.

Ultrasons

La mesure de la vitesse et de l'atténuation des ultrasons dans l'os est une technique récente qui suscite beaucoup d'intérêt pour deux raisons : d'une part, parce qu'il s'agit d'une technique non irradiante, relativement simple et peu onéreuse, d'autre part, parce qu'elle pourrait apporter des infor-

mations non seulement sur la masse osseuse, mais aussi sur la qualité de l'os, c'est-à-dire sur certains paramètres de l'architecture osseuse. Cette technique a été appliquée à la rotule, au calcaneum et plus récemment, au tibia et aux phalanges. La vitesse des ultrasons (*Speed Of Sound* ou SOS exprimée en m/s) reflète la densité de l'os, mais aussi son élasticité qui dépend elle-même de certaines propriétés architecturales et biomécaniques de l'os. L'atténuation des ultrasons (*Broad Band Ultrasound* ou BUA exprimée en décibels par mégahertz, db/mHz) appliquée au calcaneum conduit à des résultats similaires à ceux de la DXA et serait également susceptible de donner des informations sur l'architecture de l'os spongieux (espacement et continuité des travées). La rigidité (*stiffness*) est un autre paramètre dérivé du SOS et du BUA, dont il combine les résultats.

La reproductibilité de ces mesures est bonne, comparable à celle de la DXA. Plusieurs études ont montré des corrélations significatives entre les mesures réalisées par ultrasons au niveau du calcaneum et la densité osseuse à différents sites mesurée par DXA. En outre, les études transversales montrent que les mesures par ultrasons permettent d'effectuer une distinction correcte entre sujets normaux et sujets présentant une ostéoporose. Dans un groupe de femmes, la comparaison des mesures obtenues par SXA et BUA au niveau du calcaneum (Gluer et coll., 1992) a conduit à une valeur du coefficient de corrélation de 0,72. Ceci signifie que 50 % de la variabilité des mesures par BUA n'est pas expliquée par la valeur de densité osseuse mesurée par SXA, sans que l'on puisse dire aujourd'hui quelle est la part liée à l'erreur de mesure propre à chacune des deux techniques, à l'architecture osseuse ou à d'autres facteurs sans relation avec le statut osseux.

Par ailleurs, quelques aspects méthodologiques de la technique doivent être précisés, comme par exemple, le positionnement du talon. Une étude prospective effectuée il y a quelques années montrait que la mesure des ultrasons du talon était prédictive du risque de fracture du col du fémur avec un risque relatif comparable à celui obtenu par DXA (Porter et coll., 1990). L'étude française EPIDOS montre qu'effectivement tous les paramètres des mesures par ultrasons sont associés au risque de fracture du col du fémur, indépendamment de la DMO du col fémoral. De plus, la mesure du BUA a autant de valeur dans l'évaluation du risque de fracture du col du fémur que la DMO du col fémoral (Hans et coll., 1995).

Utilisation clinique de la densitométrie osseuse

Si le diagnostic de fracture ne fait appel qu'à la simple lecture d'une radiographie, l'objectif des mesures de masse osseuse consiste, lui, à établir un diagnostic de fracture ultérieure liée à l'ostéoporose. Par conséquent, il est

nécessaire de définir un mode d'expression des résultats, de déterminer précisément chez quels sujets doit être pratiquée la mesure de masse osseuse, de choisir la technique et le site de mesure les plus appropriés et d'apprécier la nécessité de répéter ou non les mesures au cours du temps.

Expression des résultats

La DMO d'un individu peut être exprimée de différentes façons. Parce que les valeurs normales diminuent avec l'âge, il est habituel d'exprimer les résultats en Z score. Le Z score représente la différence entre la valeur mesurée et la valeur moyenne théorique ajustée en fonction de l'âge et du sexe. Cette différence est exprimée en fractions d'écart-type. Le Z score permet donc d'intégrer, pour un âge donné, la variance de la DMO de la population normale ainsi que la diminution de la DMO avec l'âge.

Une autre façon consiste à exprimer les résultats en T score. Celui-ci correspond à la différence entre la valeur mesurée et la moyenne de la masse osseuse des femmes jeunes normales (pic de masse osseuse) et est donc indépendant de l'âge. Le T score est exprimé en fractions d'écart-type donc indépendant de l'âge.

Différentes méthodes, notamment les courbes ROC (*Receiver Operating Characteristics*) ont été proposées afin d'améliorer la distinction entre femmes normales et femmes ayant une ostéoporose, mais il existe, de toute évidence, un chevauchement majeur des valeurs entre ces deux populations. Ceci ne signifie pas que l'ostéodensitométrie, dont l'objectif comme il a été expliqué est différent de celui d'une simple radiographie, soit une technique peu sensible. Ainsi, la notion de seuil fracturaire devrait être remplacée par celle de gradient de risque, ce dernier augmentant au fur et à mesure que la densité osseuse diminue.

D'un point de vue pratique, au moment de la ménopause, la DMO peut être exprimée soit en Z score, soit en T score puisque la perte osseuse est limitée, ne dépassant pas 3 à 10 % en fonction du site anatomique. Lorsque la DMO est mesurée chez une femme plus âgée, l'influence de l'âge est plus prononcée et l'expression de la mesure en Z ou T score conduit à des résultats significativement différents. Un rapport récent de l'OMS (Kanis et coll., 1994a) consacré à l'évaluation du risque fracturaire définit les seuils de diminution de la masse osseuse. Afin d'obtenir le meilleur compromis entre la sensibilité et la spécificité, l'ostéoporose est définie comme une réduction de la masse (ou densité) osseuse supérieure à 2,5 écarts-type en dessous du pic de masse osseuse, c'est-à-dire un T score inférieur ou égal à -2,5. Lorsque la diminution de masse osseuse s'accompagne de fractures, on parle alors d'ostéoporose sévère ou compliquée. Cette définition, qui ne doit pas être confondue avec le seuil d'intervention thérapeutique, est en passe d'être acceptée très largement (Kanis et coll., 1994b).

Indications cliniques de l'ostéodensitométrie

Quatre indications cliniques majeures de l'ostéodensitométrie ont été proposées par la Fondation américaine nationale contre l'ostéoporose (Johnston et coll., 1989). Il s'agit : des femmes en état de carence œstrogénique afin de détecter une masse osseuse basse et de décider d'un éventuel traitement ; des patientes présentant à la radiographie vertébrale des déformations des contours vertébraux et/ou une déminéralisation osseuse afin de confirmer le diagnostic d'ostéoporose vertébrale ; des malades traités au long cours par des glucocorticoïdes ; des malades présentant une hyperparathyroïdie primitive asymptomatique, car la découverte à l'ostéodensitométrie d'une ostéoporose peut modifier la décision thérapeutique. Ces indications appellent plusieurs remarques : la première indication recouvre non seulement les femmes ménopausées, mais d'autres situations pathologiques comme l'adénome à prolactine, les antécédents d'épisodes d'aménorrhée prolongée, l'anorexie nerveuse... Chez la femme ménopausée, l'ostéodensitométrie n'est indiquée que si son résultat influence la décision thérapeutique. Lorsqu'une femme ménopausée souhaite un traitement hormonal substitutif, une ostéodensitométrie s'avère inutile. En revanche, lorsqu'elle refuse un traitement œstrogénique, une ostéodensitométrie devra être pratiquée, avant prescription d'un autre traitement.

En outre, quel que soit le site de fracture, l'ostéodensitométrie est justifiée chez toutes les femmes ménopausées présentant des antécédents de fracture survenue à la suite d'un trauma modéré ou minime, car l'existence de fractures antérieures (hormis celles survenant après un trauma majeur) double le risque fracturaire, indépendamment de la masse osseuse (voir chapitre 6, Épidémiologie). Il existe d'autres indications potentielles qui n'ont pas été suffisamment explorées pour faire l'objet de recommandations systématiques : malabsorption intestinale, insuffisance rénale chronique, ostéomalacie. Enfin, s'il est habituel d'utiliser l'ostéodensitométrie dans le suivi thérapeutique, les conditions exactes d'utilisation en fonction de la technique utilisée et du type de traitement ne sont pas encore codifiées.

Techniques utilisées en clinique et sites de mesures

En raison de ses avantages, notamment de sa reproductibilité, de la faible irradiation qui l'accompagne, de la rapidité de l'examen et de la possibilité d'explorer de multiples sites du squelette, la DXA représente la technique la plus largement utilisée depuis quelques années. La question majeure toutefois est de savoir si le risque d'un type de fracture liée à l'ostéoporose (par exemple, le tassement vertébral) est évalué de façon plus précise en mesurant la masse osseuse au site fracturaire, plutôt qu'à un autre site.

Les études transversales ont rapporté des valeurs de coefficient de corrélations relativement basses entre les mesures de masse osseuse réalisées à différents sites du squelette. Ces valeurs, de l'ordre de 0,6, indiquent que, chez un individu donné, la masse osseuse d'un site ne peut être prédite à partir d'une mesure effectuée en un autre site. De plus, lorsque la masse osseuse est mesurée au site de fracture, certaines études transversales suggèrent qu'après appariement en fonction de l'âge, la distinction entre patients ayant une ostéoporose avec fracture(s) et témoins est améliorée de façon significative. Ceci a été démontré dans des cas d'ostéoporose vertébrale, de fracture du poignet et de fracture de la hanche. Cependant, ces études sont entachées de certains biais méthodologiques, notamment dans la sélection des patients. D'autres études n'ont pas retrouvé cette spécificité liée au site de mesure.

Les études prospectives à long terme ont montré, quant à elles, que le risque de fracture vertébrale, de fracture de l'avant-bras ou de fracture du col du fémur s'accroît chez les femmes dont la masse osseuse mesurée à l'avant-bras, au calcaneum, à la colonne lombaire ou à la hanche est faible (Smith et coll., 1975 ; Wasnich et coll., 1985 ; Hui et coll., 1989 ; Ross et coll., 1987 ; Gardsell et coll., 1989 ; Hui et coll., 1991 ; Cummings et coll., 1990 ; Wasnich et coll., 1989 ; Nordin et coll., 1990 ; Gardsell et coll., 1991 ; Gleghord et coll., 1991 ; Black et coll., 1992 ; Cummings et coll., 1992 ; Melton et coll., 1993). Dans la plupart de ces études, une diminution d'1 écart-type de la masse osseuse est associée à un risque relatif de fracture de 1,5 à 3, quelle que soit la localisation des fractures (Smith et coll., 1975). Toutefois, le nombre de fractures enregistrées est relativement bas, ne permettant pas une analyse adéquate de la supériorité éventuelle d'un site par rapport à l'autre pour prédire le risque d'un type de fracture donné.

Lors d'une étude réalisée dans une cohorte de 8 134 femmes de plus de 65 ans dont la masse osseuse a été mesurée à différents sites et chez lesquelles 65 fractures du col du fémur ont été enregistrées pendant un suivi de deux ans (Cummings et coll., 1990), la densité osseuse mesurée au niveau du col fémoral s'est révélée être un facteur prédictif du risque de fracture du col du fémur plus efficace que les mesures effectuées au niveau de la colonne lombaire et du radius (Wasnich et coll., 1985) (Tableau 4.III). Pour des raisons méthodologiques évidentes, aucune donnée ne permet actuellement de déterminer si de telles constatations s'appliquent aux femmes récemment ménopausées.

La mesure de masse osseuse par DXA ou SXA, quel qu'en soit le site, est préférable à l'absence de mesure et permet une évaluation fiable du risque fracturaire, car l'ostéoporose est une maladie systémique caractérisée par une perte osseuse qui affecte l'ensemble du squelette. Chez les femmes âgées de plus de 65 ans, la colonne lombaire de face n'apparaît pas comme un site de mesure souhaitable du fait de la prévalence élevée d'arthrose

Tableau 4-III – Association entre la DMO et les fractures du col fémoral (d'après Wasnich et coll., 1985)

Sites de mesures	Risque relatif de fracture de la hanche*	Aire sous la courbe
Hanche totale	2,7 (2,0 - 3,6)	0,76
Col fémoral	2,6 (1,9 - 3,6)	0,76
Trochanter	2,7 (2,0 - 3,6)	0,77
Triangle de Ward	2,8 (2,1 - 3,6)	0,78
Colonne lombaire	1,6 (1,2 - 2,2)	0,62
Radius distal	1,6 (1,4 - 2,1)	0,66
Radius proximal	1,5 (1,2 - 1,9)	0,66
Calcaneum	2,0 (1,5 - 2,7)	0,70

* risque relatif correspondant à la diminution d'un écart-type de la densité osseuse après ajustement en fonction de l'âge.

vertébrale. Dans la majorité des cas, une mesure en un seul site s'avère suffisante, bien que la mesure en deux sites augmente légèrement la sensibilité de l'absorptiométrie, permettant ainsi d'identifier les patients présentant une ostéoporose.

Répétition des mesures

Les études transversales faisant appel à des cohortes importantes de femmes et comportant donc des échantillons représentatifs de femmes âgées de 30 à 90 ans, montrent qu'il existe une augmentation de la variance de la densité osseuse avec l'âge, cette augmentation étant de l'ordre de 30 à 70 % suivant les sites osseux. Ces constatations suggèrent fortement que la perte osseuse chez les femmes ménopausées est variable d'une patiente à l'autre, ce que confirment les études longitudinales de la vitesse de perte osseuse effectuées chez les femmes ménopausées. Par ailleurs, il existe des données encore limitées, suggérant que les femmes ayant une perte osseuse rapide (*fast losers*) ont un risque accru de fracture par rapport à celles ayant une perte osseuse lente (*slow losers*). La détermination de la perte osseuse spontanée chez la femme ménopausée nécessiterait la répétition des mesures sur une période de deux à quatre ans, compte tenu de l'erreur de mesure de la technique et de l'importance de la perte osseuse pendant ce laps de temps. Cependant, cette stratégie est impossible à mettre en œuvre cliniquement puisque la décision de traiter doit être prise au moment de la recherche initiale de la maladie.

La répétition des mesures permet en outre d'évaluer l'efficacité d'un traitement. L'intervalle entre deux mesures permettant une réponse chez un individu dépend de l'effet escompté en termes d'augmentation de la densité osseuse et de la reproductibilité à long terme de la technique utilisée. Pour la plupart des traitements dont l'efficacité sur l'évolution de la masse

osseuse a été démontrée, un intervalle de deux ans semble être un minimum pour l'absorptiométrie aux rayons X appliquée à la colonne lombaire. Cet intervalle doit être probablement plus long en cas de mesure du col fémoral ou de l'avant-bras.

BIBLIOGRAPHIE

- BLACK D, CUMMINGS S, MELTON LJ. III. Appendicular bone mineral and a woman's lifetime risk of hip fracture. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 639-646
- BORG J, MOLLGAARD A, RIIS BJ. Single X-ray absorptiometry : performance characteristics and comparison with single photon absorptiometry. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 377-381
- COSMAN F, HERRINGTON B, HIMMELSTEING S, LINDSAY R. Radiographic absorptiometry : a simple method for determination of bone mass. *Osteoporosis Int* 1991, **2** : 34-38
- CUMMINGS SR, BLACK MD, NEVITT MC, BROWNER WS, CAULEY JA, GENANT HK and the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Appendicular bone density and age predict hip fracture in women. *JAMA* 1990, **263** : 665-668
- CUMMINGS SR, BLACK DM, NEVITT MC, BROWNER W, CAULEY J, ENSRUD K and the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Bone density and hip fractures in older women : a prospective study. *Lancet* 1992, **341** : 72-75
- GARDELL P, JOHNNEL O, NILSSON BE. Predicting fractures in women by using forearm bone densitometry. *Calcif Tissue Int* 1989, **44** : 235-242
- GARSELL P, JOHNNEL O, NILSSON BE. The predictive value of bone loss for fragility fractures in women : a longitudinal study over 15 years. *Calcif Tissue Int* 1991, **49** : 90-94
- GENANT HK, ETTINGER B, HARRIS ST, BLACK JE, STEIGER B. Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis. In B.L. Riggs and L.J. Melton (Eds) *Osteoporosis : Etiology, Diagnosis and Management*, Raven Press, New York, 1988, p 221-250
- GLEGHORD DB, POLLEY KJ, BELLON MJ, CHATTERTON J, BAGHUST PA, NORDIN BEC. Fracture rates as a function of forearm mineral density in normal postmenopausal women : retrospective and prospective data. *Calcif Tissue Int* 1991, **49** : 161-163
- GLUER CC, VAHLENSECK M, FAULKNER KG, ENGERLKE K, BLACK D, GENANT HK. Site-matched calcaneal measurements of broadband ultrasound attenuation and single X-ray absorptiometry : Do they measure different skeletal properties ? *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 1071-1079
- GONNELLI S, CEPOLLARO C, AGNUSDEI P, PALMIERI R, ROSSI S, GENNARI C. Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 413-418
- HANS D, DARGENT P, SCHOTT AM, SEBERT JL, CORMIER C, KOTSKI PO, DELMAS PD, POUILLES JM, BREART G, MEUNIER PJ. *Am Society for Bone and Miner Res Abstracts*, 1995
- HANS D, SCHOTT AM, ARLOT ME, SORNAY E, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Influence of anthropometric parameters on ultrasound measurements of os calcis. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 371-376

- HUI SL, SLEMENDA CW, JOHNSTON CC. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women. *Ann Intern Med* 1989, **111** : 355-361
- HUI SL, SLEMENDA CW, JOHNSTON CC. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1991, **81** : 1804-1809
- JERGAS M, BREITENSEHER M, GLÜER CC, BLACK D, LANG P, GRAMPP S, ENGELKE K, GENANT HK. Which vertebrae should be assessed using lateral dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 196-204
- JOHNSTON CC, MELTON LJ, LINDSAY R, EDDY DM. Clinical indications for bone mass measurements. *J Bone Miner Res* 1989, **4S2** : 1-29
- KANIS JA and the WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis : synopsis of a WHO report. *Osteoporosis Int* 1994a, **4** : 368-381
- KANIS JA, MELTON LJ, III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994b, **9** : 1137-1141
- KELLY TL, CRANE G, BARAN DT. Single X-ray absorptiometry of the forearm, precision, correlation, and reference data. *Calcif Tissue Int* 1994, **54** : 21-218
- KLEERKOPER M, NELSON DA, FLYNN MJ, PAWLUSKA AS, JACOBSEN G, PETERSON EL. Comparison of radiographic absorptiometry with dual energy X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography in normal older white and black women. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 1745-1749
- MAZESS RB, WAHNER HW. Nuclear medicine and densitometry. In B.L. Riggs and L.J. Melton (Eds). *Osteoporosis : Etiology, Diagnosis and Management*, Raven Press, New York, 1988, 251-297
- MELTON LJ, CHRISCHILLES EA, COPPER C, LANE AW, RIGGS BL. How many women have osteoporosis ? *J Bone Miner Res* 1992, 1005-1010
- MELTON LJ, ATKINSON EJ, O'FALLON WM, WAHNER HW, RIGGS BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 1227-1233
- NAESSÉN T, MALLMIN H, LJUNGHALL S. Heel ultrasound in women after long-term ERT compared with bone densities in the forearm, spine and hip. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 205-210
- NORDIN BEC, NEED AG, CHATTERTON BE, HOROWITZ M, CLEGHORN DB. Bone density screening for osteoporosis. *Lancet* 1990, **336** : 1327-1328
- PORTER R, MILLER C, GRANIGER D, PALMER S. Prediction of hip fracture in elderly women : a prospective study. *Br Med J* 1990, **301** : 638-641
- REY P, SORNAY RENDU E, GARNERO P, VEY MARTY B, DELMAS PD. Measurement of forearm bone mineral density by X-ray absorptiometry : comparison with other skeletal sites. *Rev Rhum (Engl. Ed.)* 1994, **61** : 548-554
- ROSS PD, WASNICH RD, HEILBRUNN LK, VOGEL JM. Definition of a spine fracture threshold based upon prospective fracture risk. *Bone* 1987, **8** : 271-278
- SCHOTT AM, CORMIER C, HANS D, FAVIER F, HAUSHERR E, DARGENT P, DELMAS PD, RIBOT C, SEBERT JL, BRÉART G, MEUNIER PJ. Total body and femoral neck BMD predict hip fracture in 7598 women : the EPIDOS prospective study. *Am Society for Bone and Miner Res Abstracts* 1995

- SCHOTT AM, HANS D, GARNERO P, SORNAY-RENDU E, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Age-related changes in os calcis ultrasonic indices : a 2-year prospective study. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 478-483
- SMITH DM, KHAIRI MRA, JOHNSTON CC. The loss of bone mineral with aging and its relationship to risk fracture. *J Clin Invest* 1975, **56** : 311-318
- STEGMAN MR, HEANEY RP, TRAVERS-GUSTAFSON D, LEIST J. Cortical ultrasound velocity as an indicator of bone status. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 349-353
- UEBELHART D, DUBOEUF F, MEUNIER PJ, DELMAS PD. Lateral dual photon absorptiometry : a new technique to measure the bone mineral density at the lumbar spine. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 525-531
- WASNICH RD, ROSS PD, DAVIS JW, VOGEL JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1985, **153** : 745-751
- WASNICH RD, ROSS PD, DAVIS JW, VOGEL JM. A comparison of single and multi-site BMC measurements for assessment of spine fracture probability. *J Nucl Med* 1989, **30** : 1166-1171
- YU W, GLÜER CC, GRAMPP S, JERGAS M, FUERST T, WU CY, LU Y, FAN B, GENANT HK. Spinal bone assessment in postmenopausal women : a comparison between dual X-ray absorptiometry and quantitative computed tomography. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 433-439

5

Marqueurs biochimiques du remodelage osseux

L'ostéoporose est une affection qui se caractérise par des modifications légères de l'activité de remodelage osseux conduisant à une perte conséquente sur une longue période. De ce fait, un marqueur du remodelage osseux doit être spécifique de l'os et sensible à de faibles variations de l'équilibre entre résorption et formation. Pour une utilisation large, il faudrait encore qu'il soit facile à prélever, à stocker et à mesurer, et insensible à des facteurs de confusion potentiels comme les habitudes alimentaires, le statut endocrinien et le rythme nyctéméral.

Certaines données suggèrent que l'évaluation du remodelage osseux à l'aide de marqueurs sériques et/ou urinaires, spécifiques des activités de formation et de résorption osseuses, devrait être mise en œuvre afin de disposer d'une évaluation de la perte osseuse (Hansen et coll., 1991) (Tableau 5.1).

Marqueurs de l'ostéoformation

Ce sont des produits de l'activité cellulaire ostéoblastique entrant dans la circulation. Les plus utilisés sont la phosphatase alcaline sérique et l'ostéocalcine.

Phosphatase alcaline sérique

L'activité phosphatase alcaline sérique totale manque de spécificité et de sensibilité ; elle mesure l'activité d'iso-enzymes provenant du foie, de l'os (les deux sources principales de cette enzyme), du rein et de la rate. Les deux iso-enzymes principales (foie et os) peuvent être distinguées par des techniques très lourdes de dosages radio-immunologiques faisant appel à des anticorps monoclonaux.

Tableau 5-1 – Marqueurs biochimiques de l'ostéof ormation et de la résorption osseuse

Turn-over osseux	Marqueur osseux	Fluide	Commentaire
	Phosphatase alcaline	Sérum	Stimulation directe de la minéralisation via la libération de phosphore inorganique dans la matrice Stimulation indirecte de la formation des cristaux d'apatite
Ostéo-formation	Ostéocalcine	Sérum	Protéine non collagénique de la matrice osseuse produite par les ostéoblastes ; 10 à 25% passent dans la circulation
	PICP*	Sérum	Clivage à partir du procollagène avant la formation des fibrilles Quantité proportionnelle à la synthèse de la matrice osseuse
Résorption osseuse	Hydroxyproline	Urine	Produits de dégradation du collagène. Environ 30% de la quantité totale provient de cette dégradation
	Phosphatase acide tartrate résistante	Sérum	Isoenzyme osseuse, spécifique des ostéoclastes et de la résorption osseuse
	Glycoside d'hydroxylysine	Urine	Reflète la dégradation de la matrice osseuse
	Pyridinoline crosslinks	Urine	Métabolites formant des ponts avec le collagène Reflètent la quantité de collagène résorbée

* *Procollagen Type I carboxyterminal extension peptides*

Ostéocalcine

Il s'agit d'un petit peptide de 49 acides aminés, synthétisé uniquement par les ostéoblastes et déposé sur la matrice osseuse avec le collagène. L'ostéocalcine (ou Bone Gla Protein, BGP) est spécifique du tissu osseux et de la dentine, et sa synthèse est sous la dépendance de la vitamine K et de la dihydroxyvitamine D₃. Son rôle est inconnu : elle pourrait agir comme agent chimiotactique pour les ostéoblastes sur les lieux de la résorption osseuse (Price et coll., 1981).

Lors de sa synthèse et de son incorporation dans l'os, une petite quantité d'ostéocalcine passe dans la circulation où elle peut être dosée par radio-immunologie. D'autre part, l'ostéocalcine est un marqueur du turnover osseux lorsque le remodelage est couplé, c'est-à-dire lorsque la formation et la résorption osseuse sont elles-mêmes couplées. En revanche, lorsqu'il y a découplage entre ces deux processus, elle constitue un marqueur de l'ostéof ormation (Delmas et coll., 1985 ; Bataille et coll., 1987).

Le taux d'ostéocalcine varie en fonction de l'âge, il augmente progressivement chez l'enfant, atteint un maximum au moment de la puberté, puis décroît chez l'adulte et se stabilise à une valeur constante (Cormier et coll.,

1993). Si au moment de la puberté, l'élévation de l'ostéocalcine est en corrélation avec la croissance du squelette, au moment de la ménopause, elle reflète l'augmentation du turn-over osseux à travers l'accroissement de la perte osseuse (Delmas et coll., 1983). Son taux revient néanmoins à la normale sous l'action des œstrogènes par voie orale ou transdermique (Johansen et coll., 1988 ; Lufkin et coll., 1992). Son dosage permet donc de suivre la réponse à un traitement. Elle est également caractéristique de situations cliniques dans lesquelles le turn-over osseux est augmenté (hyperparathyroïdisme, hyperthyroïdie, maladie de Paget...) (Delmas, 1993). Lorsqu'elle est faiblement carboxylée, l'ostéocalcine est prédictive du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) (Szulc et coll., 1993). Sa concentration sérique est sujette à des variations en fonction du rythme circadien : elle atteint un pic durant la nuit (Pors Nielsen et coll., 1991), imposant de réaliser le prélèvement à la même heure. Son dosage nécessite une standardisation à l'aide d'un sérum contrôle pour éviter des variations assez larges d'un laboratoire à l'autre (Delmas et coll., 1990). Il existe une corrélation entre les concentrations d'ostéocalcine et l'histomorphométrie osseuse. Cette dernière, par analyse de prélèvements de crête iliaque, constitue la « mesure-étalon » de l'ostéof ormation.

Propeptides d'extension du collagène I

Le clivage du procollagène en milieu extracellulaire résulte en la libération d'une molécule de collagène et de deux peptides d'extension porteurs, l'un d'une terminaison carboxyle (PICP), et l'autre d'une terminaison amine (PINP). Tous deux, présents dans le sang circulant où ils peuvent être dosés, sont des marqueurs de la prolifération ostéoblastique. Il existe une faible corrélation entre le PICP et les paramètres de formation histomorphométriques (Parfitt et coll., 1987). La ménopause provoque un accroissement significatif, quoique accessoire, du taux de PICP ; cependant, on ne relève pas de corrélation entre cette augmentation et la perte osseuse consécutive mesurée par ostéodensitométrie (Hassager et coll., 1993). Le PICP demeure moins sensible et moins spécifique que les marqueurs précédents, en raison peut-être de son élimination par voie hépatique (Smesrod et coll., 1990).

Les trois molécules dont il vient d'être fait mention marquent chacune une étape différente de l'ostéof ormation : la prolifération des ostéoblastes avec le PICP, la maturation de ces cellules avec la phosphatase alcaline sérique et la minéralisation de l'os avec l'ostéocalcine. Incontestablement, aujourd'hui, c'est l'ostéocalcine qui représente tout à la fois le marqueur le plus sensible et le plus simple à doser, mais ceci n'exclut pas que d'autres protéines non collagéniques puissent un jour se révéler être des marqueurs de l'ostéof ormation (Delmas, 1993).

Marqueurs de la résorption osseuse

Il s'agit de deux types de produits, molécules passant dans le sang circulant et molécules excrétées dans l'urine à la suite de la résorption osseuse.

Calciurie et créatinurie

Le rapport entre la calciurie et la créatinurie représente le plus simple, mais aussi le moins sensible des marqueurs de la résorption osseuse, car elle ne reflète que d'importantes variations de la résorption osseuse.

Hydroxyprolinurie

L'hydroxyproline représente environ 13 % du contenu en acides aminés de la molécule de collagène (Prockop et Kivirikko, 1968). Produit de dégradation du collagène tissulaire et osseux non réutilisé pour la synthèse de nouvelles molécules, elle passe dans le sang circulant (pour 90 % sous forme acide aminé libre et acide aminé entrant dans la composition de petits peptides), est filtrée au niveau des glomérules du rein où elle est pratiquement entièrement réabsorbée. Sa dégradation, réalisée au niveau hépatique, aboutit à la formation de dioxyde de carbone et d'urée (Kivirikko, 1983 ; Lowry et coll., 1985). Environ 10 % de l'hydroxyproline passe dans le sang circulant sous forme d'acide aminé entrant dans la composition de polypeptides, rendant impossible sa filtration glomérulaire. Son dosage qui reflète la totalité de l'hydroxyproline excrétée n'a cependant qu'une faible corrélation avec la résorption osseuse ou l'histomorphométrie osseuse ainsi qu'une faible sensibilité et spécificité (Delmas, 1993).

Phosphatase acide tartrate résistante

La phosphatase acide est une enzyme lysosomale présente dans l'os, la prostate, la rate, les érythrocytes et les plaquettes. Sa forme iso-enzymatique issue de l'os est résistante au L(+) tartrate. Produite au niveau osseux par les ostéoclastes, elle est libérée dans le sang où son dosage plasmatique peut être réalisé. Sa concentration augmente parallèlement à l'accroissement du turn-over osseux observé dans les maladies du métabolisme, après ovariectomie et dans le développement de l'ostéoporose vertébrale (Stepan et coll., 1983 ; Stepan et coll., 1987 ; Piedra et coll., 1989). La mise au point de dosage utilisant des anticorps monoclonaux devrait améliorer la spécificité de ce marqueur et contribuer à sa plus large utilisation (Kraezlin et coll., 1990).

Glycosides d'hydroxylysine urinaire

L'hydroxylysine est également un produit de dégradation du collagène non réutilisé pour la synthèse de nouvelles molécules. Elle est libérée sous forme de glucoside d'hydroxylysine (GHYL) et de galactoside d'hydroxylysine. La forme glucoside est 5 à 6 fois plus concentrée dans le collagène I de l'os que dans la peau (Cormier et coll., 1993). Son dosage, pratiqué par HPLC, s'avère difficile et sa spécificité reste faible. Cependant, son excrétion urinaire sous forme galactoside s'accroît lors du vieillissement (Moro et coll., 1988a), suggérant qu'elle pourrait être un marqueur de l'ostéoporose lorsque les difficultés liées à son dosage auront été vaincues (Moro et coll., 1988b).

Pyridinolines urinaires

La pyridinoline et la désoxypyridinoline sont sans nul doute les marqueurs de la résorption osseuse les plus prometteurs. Toutes deux forment des ponts avec la molécule de collagène (Eyre, 1987 ; Eyre et coll., 1988). Elles sont libérées lors de la dégradation de celui-ci et excrétées sous forme libre et sous forme peptidique dans l'urine où leur dosage se fait par HPLC. La pyridinoline est spécifique de l'os, des tendons, du cartilage et de la dentine ; la désoxypyridinoline est spécifique, quant à elle, de l'os et de la dentine (Eyre et coll., 1984). Leur taux est plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte (Beardsworth et coll., 1990). Au moment de la ménopause, il s'accroît de 50 à 100 %, mais revient à la normale sous œstrogénothérapie (Uebelhart et coll., 1991). Par ailleurs, leur excrétion suit le rythme nyctéméral puisque leur concentration atteint un pic durant la nuit et au contraire, un nadir pendant l'après-midi. Ce rythme suit celui de l'ostéocalcine, traduisant par là un accroissement nocturne du turnover osseux et de la résorption (Eastell et coll., 1992). La pyridinoline et la désoxypyridinoline s'avèrent être des marqueurs du turnover osseux (ostéoporose vertébrale, maladie de Paget, hyperthyroïdisme et hyperparathyroïdisme, hypercalcémie avec métastases osseuses) et de l'histomorphométrie osseuse (ostéoporose vertébrale) (Eastell et coll., 1990 ; Delmas et coll., 1991 ; Uebelhart et coll., 1990 ; Body et coll., 1992 ; Robins et coll., 1991). Enfin, leur taux diminue après traitement par les bisphosphonates (Uebelhart et coll., 1990).

L'utilisation plus large de la pyridinoline et de la désoxypyridinoline dans l'évaluation de la résorption dépend en partie de la mise au point d'un dosage radio-immunologique, plus simple que l'actuelle HPLC. Comme pour l'ostéocalcine, les concentrations de la désoxypyridinoline diminuent sous traitement par œstrogènes après la ménopause. Les concentrations de ce produit permettraient aussi d'évaluer le niveau de résorption réel, du fait d'une bonne corrélation constatée avec les variations des mesures isotopiques par le calcium radioactif.

Marqueurs osseux en clinique

En fonction des caractéristiques qui viennent d'être décrites, le tableau 5-II résume les possibilités offertes par l'utilisation des marqueurs osseux en clinique. Cependant, les dosages sériques ou urinaires de ces marqueurs reflètent le turnover osseux du squelette dans sa totalité. En particulier, ils ne permettent pas de faire une distinction entre le turn-over de l'os cortical et celui de l'os trabéculaire, ni de différencier l'activité cellulaire de l'activité tissulaire (Delmas, 1993). Par conséquent, on peut aisément imaginer que chacun d'entre eux représente une étape particulière du métabolisme osseux et qu'il soit nécessaire d'effectuer le dosage de plusieurs d'entre eux pour mieux apprécier la résorption et l'ostéoformation.

Tableau 5-II – Marqueurs osseux en clinique (d'après Delmas, 1993)

Statut	Utilisation clinique
Ménopause	Identification des femmes à perte osseuse rapide ayant besoin d'un traitement œstrogénique ou d'un autre traitement spécifique de l'ostéoporose
Ostéoporose vertébrale	Sélection du meilleur traitement en fonction du turnover osseux
Traitement	Évaluation des effets du traitement sur la résorption et l'ostéoformation et évaluation de la réponse de la masse osseuse à longterme
Hyperparathyroïdisme primaire	Évaluation du turnover osseux
Traitement chronique par glucocorticoïdes	Évaluation du turnover osseux
Personnes âgées	Évaluation du risque fracturaire (?)

Si le taux d'ostéocalcine reflète bien la perte osseuse mesurée deux à quatre ans plus tard par ostéodensitométrie (Slemenda et coll., 1987), le triple dosage de trois marqueurs, l'ostéocalcine, la pyridinoline et l'hydroxyproline demeure plus sensible que le simple dosage de l'ostéocalcine, permettant ainsi une meilleure évaluation de la perte osseuse à deux ans (Uebelhart et coll., 1991). D'autre part, quatre marqueurs (l'ostéocalcine, la phosphatase alcaline, le rapport entre la calciurie et la créatinurie et le rapport entre l'hydroxyproline et la créatinurie) ont une valeur prédictive par rapport à la perte osseuse survenant dans les douze années suivant la ménopause (Hansen et coll., 1991). Enfin, si jusqu'à présent, l'ostéocalcine faiblement carboxylée était seule prédictive du risque de fracture (Szulc et coll., 1993), les résultats de l'étude prospective française EPIDOS portant sur 7 500 femmes montrent que la pyridinoline libre et les *cross-laps*, marqueurs spécifiques de la résorption osseuse, sont prédictifs du

risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), indépendamment de la masse osseuse (Garnero et coll., 1995). Mais ce rôle d'outil prédictif de la perte osseuse n'est pas le seul joué par les marqueurs osseux qui sont également des outils permettant d'évaluer l'efficacité thérapeutique des traitements. Les meilleurs exemples sont ceux de l'ostéocalcine et de la pyridinoline dont les taux, on l'a vu, diminuent après œstrogénothérapie, ce qui permet d'apprécier l'efficacité du traitement. Enfin, la meilleure valeur prédictive du risque fracturaire serait donnée, à l'heure actuelle, par une association des marqueurs biochimiques et de la mesure de DMO, afin d'estimer à la fois la résistance osseuse et la vitesse de résorption (Hansen et coll., 1991 ; Delmas, 1993).

BIBLIOGRAPHIE

- BATAILLE R, DELMAS PD, SANY J. Serum bone gla-protein in multiple myeloma. *Cancer* 1987, **59** : 329-334
- BEARDSWORTH LJ, EYRE DR, DICKSON IR. Changes with age in the urinary excretion of lysyl- and hydroxylslypyridinoline, two new markers of bone collagen turnover. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 671-676
- BODY JJ, DELMAS PD. Urinary pyridinium crosslinks as markers of bone resorption in tumor-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74** : 471-475
- CORMIER C, SOUBERBIELLE JC, KINDERMANS C, MENKES JC, SACHS C. Les marqueurs osseux. *Immunoanal Biol Spéc* 1993, **8** : 348-354
- DELMAS PD. Biochemical markers of bone turnover I : Theoretical considerations and clinical use in osteoporosis. *Am J Med* 1993, **95** : 11S-16S
- DELMAS PD, STENNER D, WAHNER HW, MANN KG, RIGGS LB. Increase in serum bone gamma-carboxyglutamic acid protein with aging in women : Implications for the mechanism of age-related bone loss. *J Clin Invest* 1983, **71** : 1316-1321
- DELMAS PD, MALAVAL L, ARLOT M, MEUNIER P. Serum bone gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone* 1985, **6** : 329-341
- DELMAS PD, CHRISTIANSEN C, MANN KG, PRICE PA. Bone Gla protein (osteocalcin) assay for assessing standardization report. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 5-11
- DELMAS PD, SCHLEMMER A, GINEYTS E, RIIS B, CHRISTIANSEN C. Urinary excretion of pyridinoline crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991, **6** : 639-644
- EASTELL R, HAMPTON L, COLWELL A. Urinary collagen crosslinks are highly correlated with radio isotopic measurements of bone resorption. *Proceedings of the Third International Symposium on Osteoporosis*, Osteopress, Aalborg, Denmark, pp 51, 1990
- EASTELL R, CALVO MS, BURRITT MF, OFFORD KP, RUSSELL RGG, RIGGS BL. Abnormalities in circadian patterns of bone resorption and renal calcium conservation in type I osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **74** : 487-494
- EYRE DR, KOOB TJ, Van Ness KP. Quantitation of hydroxypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1984, **137** : 380-388

- EYRE DR. Collagen crosslinking aminoacids. *Methods Enzymol* 1987, **144** : 115-139
- EYRE DR, DICKSON IR, VAN NESS KP. Collagen cross-linking in human bone and articular cartilage. Age-related changes in the content of mature hydroxyproline residues. *Biochem J* 1988, **252** : 495-500
- GARNERO P, HAUSER E, CHAPUY MC, MARCELLI C, GRANDJEAN H, MULLER C, CORMIER C, BRÉART G, MEUNIER PJ, DELMAS PD. Can markers of bone turnover predict hip fractures in elderly women ? The EPIDOS study. *Am Society for Bone and Mineral Research Abstracts* 1995
- HANSEN M, OVERGAARD K, RIIS B, CHRISTIANSEN C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis : 12 year study. *Br Med J* 1991, **303** : 961-964
- HASSAGER C, FABBRI-MABELLI G, CHRISTIANSEN C. The effect of the menopause and hormone replacement therapy on serum carboxyterminal propeptide of type I collagen. *Osteoporosis Int* 1993, **3** : 50-52
- JOHANSEN JS, RIIS BJ, DELMAS PD, CHRISTIANSEN C. Plasma BGP : an indicator of spontaneous bone loss and the effect of oestrogen treatment in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1988, **18** : 191-195
- JOHNSTON CC, MELTON LJ, LINDSAY R, EDDY DM. Clinical indications for bone mass measurements. *J Bone Miner Res* 1989, **4** : 1-29
- KIVIRIKKO KI. Excretion of urinary hydroxyproline peptide in the assessment of bone collagen deposition and resorption. In Frame B., Potts J.T. Jr (Eds) *Clinical disorders of Bone and Mineral Metabolism. Excerpta Medica*, Amsterdam, 1983, 105-107
- KRAEHLIN M, LAU KHW, LIANG L. Development of an immunoassay for human serum osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 442-451
- LOWRY M, HALL DE, BROSNAN JJ. Hydroxyproline metabolism by the rat kidney : Distribution of renal enzymes of hydroxyproline catabolism and renal conversion of hydroxyproline to glycine and serine. *Metabolism* 1985, **39** : 955
- LUFKIN EG, WAHNER HW, O'FALLON WM, HODGSON SF, KOTOWICZ MA, LANE AW, JUDD HL, CAPLAN RH, RIGGS LB. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *J Clin Invest* 1992, **18** : 191-195
- MORO L, MUCELLI RSP, GAZZARINI C. Urinary beta1-galactosyl-O-hydroxylysine (GH) as a marker of collagen turnover of bone. *Calcif Tissue Int* 1988a, **42** : 87-90
- MORO L, MODRICKY C, ROVIS L. Determination of galactosyl hydroxylysine in urine as a mean for the identification of osteoporotic women. *Bone Miner* 1988b, **3** : 271-276
- PARFITT AM, SIMON LS, VILLANUEVA AR. Procollagen type I carboxyterminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 1987, **2** : 427-436
- PIEDRA C, TORRES R, RAPADO A. Serum tartrate-resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989, **45** : 58-60
- PRICE PA, PARTHERMORE JG, DEFTOS LJ. New biochemical marker for bone metabolism. *J Clin Invest* 1980, **66** : 878-883
- PORS NIELSEN S, BARENHOLDT O, HERMANSEN F, MUNK-JENSEN N. Magnitude and pattern of skeletal response to long term continuous and cyclic sequential oestrogen/progestin treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1994, **101** : 319-324

- PRICE PA. Vitamine K-dependent bone proteins. In : Cohn D.V., Martin T.J., Meunier P.J. (eds), *Calium Regulation and Bone Metabolism. Basic and Clinical Aspects*, vol. 9, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1981, 419-426
- PROCKOP OJ, KIVIRIKKO KI. Hydroxyproline and the metabolism of collagen. In Gould B.S. (Ed.), *Treatise on Collagen*, vol. 2, Academic Press, New York, 1968, pp 215-246
- RIIS BJ, OVERGAARD K, CHRISTIANSEN C. Biochemical markers of bone turnover to monitor the bone response to postmenopausal hormone replacement therapy. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 276-280
- ROBINS SP, BLACK D, PATERSON CR, REID MD, DUNCAN A, SEIBEL MJ. Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone disease. *Eur J Clin Invest* 1991, **21** : 310-315
- SMESROD B, MELKKO J, RISTELL L, RISTELL J. Circulating C-terminal propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. *J Bone Miner Res* 1990, **271** : 345-350
- SLEMENDA C, HUI SL, LONGCOPE C. Sex steroids and bone mass. A study of changes about the time of menopause. *J Clin Invest* 1987, **80** : 1261-1269
- STEPAN JJ, SILINKOVA-MALKOVA E, HAVRENEK T. Relationship of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta* 1983, **133** : 189-200
- STEPAN JJ, POSPICHAL J, PRESL J, PACOVSKY V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone* 1987, **8** : 279-284
- SZULC P, CHAPUY MC, MEUNIER PJ, DELMAS PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993, **91** : 1769-1774
- UEBELHART D, GINEYTS E, CHAPUY MC, DELMAS PD. Urinary excretion of pyridinium crosslinks : A new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner* 1990, **8** : 87-96
- UEBELHART D, SCHLEMMER A, JOHANSEN J, GINEYTS E, CHRISTIANSEN C, DELMAS PD. Effect of the menopause and hormone replacement therapy on the urinary excretion of pyridinium crosslinks. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **72** : 367-373

III

Données épidémiologiques et socio-économiques

Introduction

L'épidémiologiste ne peut aisément cerner cette pathologie silencieuse qu'est l'ostéoporose, du moins dans sa phase d'installation, qu'à travers son expression clinique la plus évidente, la fracture.

La fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF) est assez logiquement la plus étudiée dans la littérature car c'est elle qui se montre la plus lourde de conséquences personnelles, médicales et sociales (entrée en dépendance), loin devant les tassements vertébraux et les fractures du poignet. En rapprochant les données épidémiologiques issues de plusieurs enquêtes françaises récentes, on constate que l'incidence annuelle de la FESF en France pour 100 000 personnes (âgées de 20 ans et plus) est de 170 fractures pour les femmes et de 62 fractures pour les hommes. Si l'on raisonne par classes d'âge, on constate que l'incidence des FESF croît de façon exponentielle à partir de 65 ans pour les femmes et à partir de 75-80 ans pour les hommes. Sur les autres sites fracturaires, on retrouve les mêmes tendances générales : l'incidence des fractures ostéoporotiques augmente fortement avec l'âge et à âge donné, ces fractures touchent bien davantage les femmes que les hommes.

On peut noter à ce sujet que de nombreuses études épidémiologiques récentes mettent en évidence une progression des fractures ostéoporotiques dans les pays développés plus rapide que celle qui devrait résulter de l'effet du vieillissement des populations. Plusieurs explications de ce décalage (changement du mode de vie, nutrition, diminution de l'activité physique...) ont été avancées ces dernières années, mais aucune n'est aujourd'hui véritablement étayée par des études indiscutables.

L'épidémiologie des chutes et des traumatismes chez les personnes âgées est essentiellement motivée par les considérations suivantes : l'écrasante majorité des fractures ostéoporotiques survient à l'occasion de chutes, et mieux connaître les facteurs prédictifs de chute devrait permettre d'identifier les moyens potentiels de prévention des chutes et des fractures qu'elles peuvent entraîner.

L'épidémiologie descriptive des chutes fait apparaître les mêmes tendances générales que l'épidémiologie des fractures ostéoporotiques. C'est ainsi que pour des populations âgées de 65 ans et plus (enquêtes américaines,

anglaises, néo-zélandaises et suédoises), environ un tiers des sujets font au moins une chute par an, cette proportion dépassant 40 % pour des sujets âgés de 85 ans et plus.

L'épidémiologie analytique des chutes repose sur une littérature relativement abondante et fouillée qui distingue divers paramètres de la chute, en particulier des facteurs intrinsèques (capacités cognitives et fonctionnelles du « chuteur », orientation de la chute...) et des facteurs environnementaux (caractéristiques du sol, dangers de l'habitat...).

Cette littérature ouvre des perspectives intéressantes pour progresser vers une typologie pertinente des « chuteurs » et pour identifier les principaux facteurs de chute pour chaque catégorie de « chuteur ».

Trois sous-ensembles de travaux se dégagent de la littérature socio-économique consacrée à l'ostéoporose depuis les 15 dernières années. Tout d'abord, des travaux de type macro-économique qui sont dédiés à l'estimation du coût médical de l'ostéoporose, c'est-à-dire au chiffrage des coûts engendrés par l'ensemble des activités de production de soins liées à la prise en charge médicale de l'ostéoporose et de ses complications (essentiellement les fractures). Ces travaux se signalent par leur relative imprécision et leur difficulté à prendre en compte les coûts indirects de la pathologie ostéoporotique. Une étude française de 1989 estime à 3,7 milliards de francs le coût médical direct annuel des fractures du fémur et du poignet en France.

Les travaux de modélisation micro-économique visent à comparer l'intérêt économique de stratégies alternatives de dépistage et de traitement oestrogénique de l'ostéoporose. Les résultats de ces études (généralement sophistiquées) restent limités du fait des hypothèses simplificatrices qui sous-tendent la modélisation, hormis peut-être les modèles markoviens qui intègrent la notion de temps (et de séquences d'événements) qui est fondamentale pour l'étude de pathologies au long cours.

Enfin, des travaux s'emploient à élargir les perspectives de l'analyse économique classique par un effort d'intégration des variables explicatives de la diversité des comportements individuels : propension à l'observance d'un traitement de longue durée, perception de la qualité de vie.... Ces travaux, bien qu'épars, présentent l'avantage de dépasser la problématique exclusivement médicale (et médico-technique) dans laquelle la modélisation micro-économique s'enferme trop souvent.

6

Épidémiologie descriptive

Bien que l'ostéoporose puise son origine dans un abaissement de la masse osseuse qui détermine une diminution de la solidité de l'os, l'épidémiologie descriptive de l'ostéoporose repose sur son expression clinique la plus évidente : la fracture.

L'étude épidémiologique des fractures n'est pas l'exact reflet des effets de l'ostéoporose, parce qu'une fracture résulte de la conjonction d'un traumatisme et d'une fragilité osseuse. La responsabilité de l'ostéoporose dans le processus fracturaire est donc probabiliste. Elle repose sur la forte présomption du rôle joué par la fragilité de l'os. Cette présomption augmente avec l'âge parce que la fragilité osseuse s'accroît en parallèle avec le vieillissement. En corollaire, l'intensité du traumatisme en cause diminue avec l'âge, et à l'acmé de la fragilité osseuse, la fracture survient sans traumatisme.

L'ostéoporose atteint tous les sites osseux, mais trois de ceux-ci ont été intensivement étudiés, car ils sont fréquemment impliqués dans des fractures souvent graves : la fracture de l'extrémité supérieure du fémur (FESF), la fracture vertébrale et la fracture du poignet. Une estimation, effectuée aux États-Unis en 1985 (Riggs et Melton, 1986), permet de situer succinctement le problème : les fractures se répartiraient en 44 % de tassements vertébraux, 19 % de fractures de l'extrémité supérieure du fémur, 14 % de fractures de l'extrémité distale de l'avant-bras et 23 % de fractures localisées au niveau des autres membres ; ces auteurs, sans toutefois préciser leurs sources, estimaient que le nombre annuel total de fractures s'établissait aux États-Unis à 1 220 000.

Partant d'un événement quasi évident comme la fracture, l'épidémiologie descriptive de l'ostéoporose n'en demeure pas moins complexe face à la diversité des sites potentiels de fractures et à la multiplicité des filières de soins. L'accessibilité et la crédibilité des informations sont hétérogènes, mais peuvent cependant être guidées par un fil d'Ariane, celui de :

- S'assurer que l'information soit fondée sur une terminologie précise, universelle et correctement appliquée. Il est souvent convenu de se référer à la Classification Internationale des Maladies (CIM, 9^e ou 10^e révision).
- Vérifier que la collecte des données soit exhaustive et que leur manipulation et transfert n'en modifient pas les valeurs.

- S'assurer que l'on puisse identifier les patients enregistrés plusieurs fois à la suite d'un transfert entre hôpitaux, d'une réadmission après une complication post-chirurgicale ou après une fracture contralatérale.
- Se souvenir que certaines fractures ne sont pas comptabilisées, soit parce que les patients ne sont pas hospitalisés, soit parce qu'ils ne sont pas traités, soit parce qu'ils le sont mais par leur propre médecin généraliste.
- Enfin, savoir que la précision des estimations dépend de la taille de la population étudiée et de la durée de l'étude.

De nombreuses études fondent leur estimation de l'incidence à partir du recueil de données en un lieu ponctuel, par exemple un hôpital universitaire parfois associé aux centres hospitaliers de la même localité. De telles enquêtes ont l'avantage d'être très spécifiques d'une pathologie, mais toute la difficulté est de définir une zone de circonscription qui ne soit ni arbitraire, ni fluctuante, ni opportune. Ajoutons que ces études représentent principalement l'expression urbaine de la pathologie. D'autres études regroupent des données au niveau d'une région, et parfois à l'échelon national. Elles s'organisent généralement autour d'un fichier à buts administratifs, centralisé, informatisé et non spécifique d'une pathologie. La difficulté consiste alors à déterminer l'adéquation des données, la précision médicale de celles-ci et les circonstances de l'enregistrement. Par ailleurs, la durée des études varie considérablement : de 1 an à 5 ans, voire 10 ans ou plus. Les études les plus longues ont l'avantage de réunir de nombreux patients, mais elle ne procurent pas infailliblement un surcroît de précision, car avec le temps, la distribution de la pathologie peut avoir évolué tandis que l'étendue de la circonscription hospitalière peut s'être déplacée.

Fractures de l'extrémité supérieure du fémur

Évolution de l'incidence en fonction de l'âge et du sexe, en France

Deux faits universels caractérisent l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur : elle augmente exponentiellement avec l'âge et elle domine chez les femmes. Cela pourrait être illustré par des données issues de la compilation d'enquêtes françaises (Tiret et coll., 1985 ; Garros et coll., 1988, 1989 ; Baudoin et coll., 1993 ; Ribot et coll., 1990) régionales, départementales ou de moindre étendue, recueillies entre 1980 et 1990 (Figure 6.1) qui montrent pour une population de sujets âgés de 20 ans et plus que l'incidence annuelle pour 100 000 personnes est de 170 fractures pour les femmes et 62 pour les hommes, avec un sex-ratio femmes/hommes de 2,8. D'autre part, 87 % des femmes et 67 % des hommes avaient plus de 70 ans lors de la fracture. L'âge moyen des

femmes était de 81,3 ans avec un écart-type (ET) de 9,8 ans et de 73,3 ans pour les hommes (ET = 15,3). Chez les femmes, l'espérance de vie est de 80 ans. Le risque pour elles d'avoir subi une fracture antérieurement à cet âge est de 5 %. En revanche, chez les hommes, l'espérance de vie est de 75 ans et ce risque n'atteint que 2 %. Une vision plus conceptuelle montrerait que parmi les rares sujets atteignant l'âge de 100 ans, la moitié des femmes (49 %) et plus du quart des hommes (29 %) ont eu une fracture. On peut estimer qu'il y a eu en France, durant l'année 1990, environ 48 000 nouvelles FESF chez des patients des deux sexes, de 20 ans et plus.

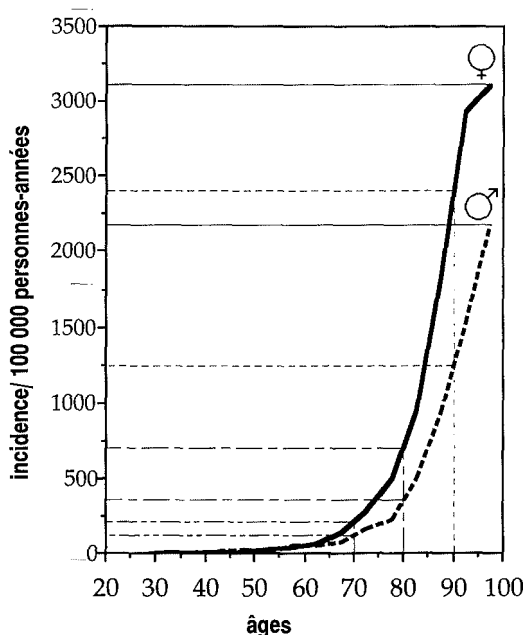


Figure 6-1 – Incidence des fractures du col du fémur en fonction de l'âge, chez l'homme et la femme, en France (1980-1990)

Les courbes ont été établies à partir de la synthèse des données d'une enquête prospective sur les accidents et intoxications graves dans la région d'Aquitaine (Garros et coll., 1988 ; 1989) et de quatre enquêtes spécifiques des FESF, l'une rétrospective, effectuée dans la région de Picardie en 1987 (Baudoin et coll., 1993) et les trois autres prospectives : MEDOS (Mediterranean Osteoporosis Study) (Ribot et coll., 1990), effectuée en Ile de France et à Toulouse, PICAROS, effectuée dans la région de Picardie en 1992 (Baudoin et coll., 1993) et une enquête réalisée dans le département de l'Isère. Les données ont été recueillies entre 1986 à 1993. Les taux d'incidence ont été ajustés, par la méthode indirecte, sur la distribution de la population française par âge et par sexe d'après le recensement de 1990.

Situation dans le monde

De nombreuses études ont été effectuées dans différentes régions du monde et parmi les principaux groupes ethniques. La situation mondiale des trente dernières années, présentée dans la figure 6.2, peut être récapitulée ainsi :

- La race blanche est considérablement plus exposée aux FESF que la race jaune et la race noire. La différence est considérable et s'observe même dans des pays tels que les États-Unis ou l'Afrique du Sud, où Blancs et Noirs cohabitent. La race jaune se situe à l'intermédiaire entre ces extrêmes.
- Au sein de la race blanche, il existe de grandes disparités dans les taux d'incidence, les taux les plus élevés étant toujours relevés chez les populations d'origine nordique. En Europe, cette disparité semble s'organiser selon un axe décroissant nord-sud, les Nordiques présentant plus souvent des fractures que les Méditerranéens. De même, aux États-Unis, les Blancs d'origine nordique ont plus souvent des fractures que les Blancs d'origine hispanique.
- Dans tous les pays, l'incidence est plus élevée chez les femmes, excepté à Singapour. La dispersion de ces taux d'incidence est deux fois plus étendue chez les femmes (maximum de 125,1 personnes-années à Oslo en Norvège et minimum de 53,3 en France) que chez les hommes (maximum de 51,4 personnes-années à Oslo en Norvège et minimum de 15,9 à Oxfordshire en Grande-Bretagne). Parallèlement, les sex-ratio femmes/hommes sont très variables d'un pays à l'autre (maximum 4,2 à Oxfordshire en Grande-Bretagne et minimum de 2,1 en Finlande). L'incidence en France est parmi les plus basses d'Europe du nord, particulièrement chez les femmes. Enfin, et à l'opposé de ces grandes disparités entre les ethnies ou entre les pays, des différences ont été observées au sein d'une même région : le milieu urbain est plus exposé que le milieu rural. Ceci a été observé en France (Baudoin et coll., 1993), Norvège (Finsen et Benum, 1987), en Suède (Mannius et coll., 1987), au Canada (Ray et coll., 1990) et aux États-Unis (Madhok, 1993). Quelques hypothèses ont été avancées : l'activité physique serait plus intense à la campagne et le mode de vie citadin exposerait plus au risque (mode de nutrition, alcoolisme, tabagisme, accidents). L'explication la plus plausible serait toutefois la migration des personnes âgées du milieu rural vers des lieux plus peuplés et plus médicalisés lorsque leur état de santé décline et, par conséquent, lorsque leur risque de présenter une fracture augmente.

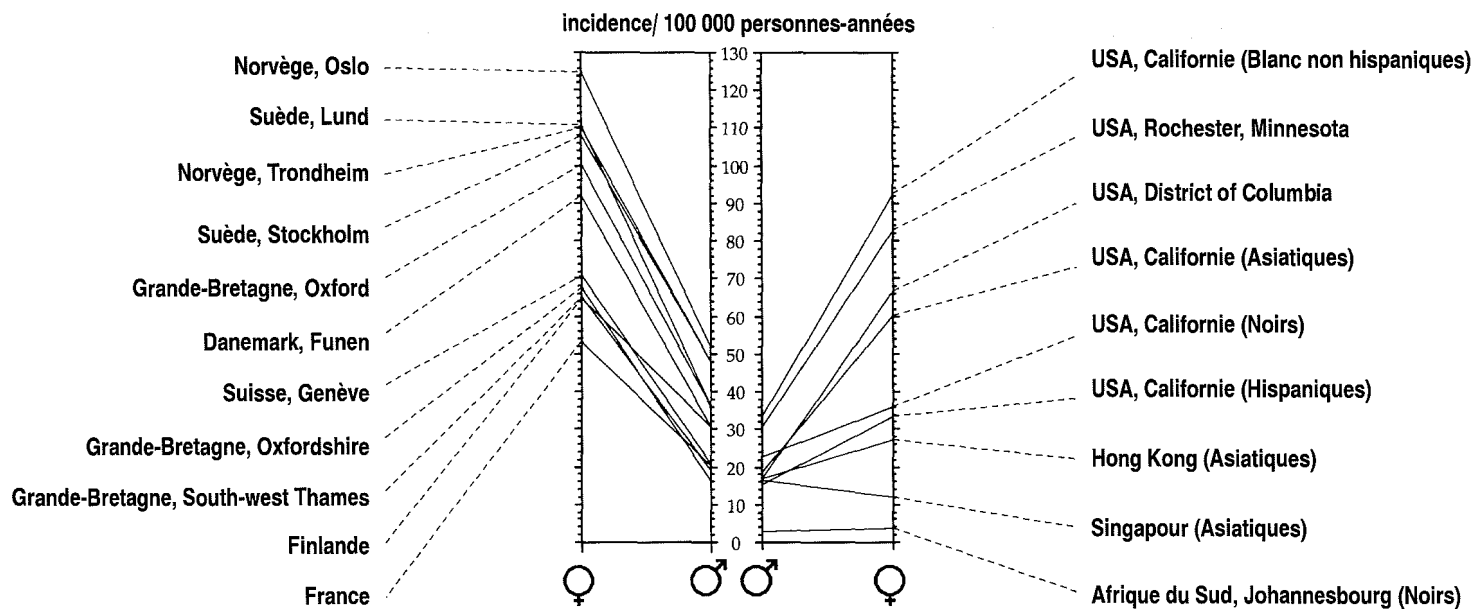


Figure 6-2 – Comparaison de l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur dans le monde, chez des patients âgés de 60 ans et plus. Les taux d'incidence pour les femmes et les hommes d'un même pays sont associés par un trait continu.

Danemark, Funen, 1973-1979 (Frandsen et Kruse, 1983) ; Finlande, données nationales, 1980 (Lüthje, 1985) ; France (synthèse), 1990 ; Grande-Bretagne, Oxford, 1983 (Boyce et Vessey, 1985) ; Grande-Bretagne, South-West Thames region, 1974 (Gallanaugh et coll., 1976) ; Norvège, Oslo, 1978-1979 (Faich et coll., 1985) ; Norvège, Trondheim, 1983-1984 (Finsen et Benum, 1987) ; Suisse, Genève, 1987 (Nydegger et coll., 1991) ; Afrique du Sud, Johannesburg, 1957-1963 (Solomon, 1968) ; Hong-Kong, 1965-1967 (Chalmers, 1970) ; Singapour, 1957 (Wong, 1966) ; USA, Californie, 1983-1984 (Silverman et Madison, 1988) ; USA, Columbia, 1980 (Farmer et coll., 1984) ; USA, Rochester, 1965-1974 (Gallagher et coll., 1980).

Fractures vertébrales

L'ostéoporose est responsable de fractures et de tassements vertébraux qui peuvent être à l'origine de douleurs rachidiennes, de déformations, telles qu'une cyphose dorsale ou une réduction de la taille, et d'infirmité. La perte de la qualité de vie liée à la douleur et au handicap peut imposer une hospitalisation.

L'épidémiologie des fractures vertébrales dispose de deux sources documentées de recrutement et d'information : la radiographie et l'hospitalisation. On pourrait imaginer une troisième source fondée, dans un premier temps tout au moins, sur les signes fonctionnels, mais cette source est inopérante, car ni la survenue de ces signes ni leur intensité ne sont étroitement liées à l'ampleur des signes radiologiques.

Le processus fracturaire étant évolutif, d'apparition continue et d'installation souvent insidieuse, les fractures vertébrales sont la pierre d'achoppement de l'épidémiologie de l'ostéoporose parce que :

- L'hospitalisation est une éventualité ultime et peu fréquente de son évolution.
- La survenue de la fracture n'engendre habituellement aucun signe clinique d'appel ni aucune information qui puisse être systématiquement collectée. L'information n'est obtenue que par prospection, avec les aléas d'un recrutement non représentatif et un surcoût considérable.
- L'apparition des signes radiologiques ne peut pas être située précisément dans le temps. Les enquêtes permettent d'établir des taux de prévalence, tandis que les études d'incidence nécessitent un suivi longitudinal coûteux. Elles posent le problème insurmontable de réunir un échantillon qui soit représentatif de la population générale et qui accepte d'effectuer une radiographie du rachis. Ces deux impératifs sont difficilement conciliables ou nécessitent un contexte social particulier avec des individus pour le moins motivés.
- La catégorisation d'un processus d'apparition continue pose un problème de définition : qu'est-ce qu'une fracture vertébrale ?

Il en résulte que, contrairement aux données portant sur les fractures de l'extrémité supérieure du fémur, la documentation publiée sur les fractures vertébrales est peu abondante et caractérisée par une prédominance des statistiques du secteur hospitalier, car la mise en œuvre d'une enquête extra-hospitalière est très onéreuse.

Aucune donnée française n'est actuellement disponible, ni sur l'incidence des fractures vertébrales « hospitalisées », ni sur la prévalence des fractures radiologiques.

Taux de fractures vertébrales hospitalisées

Les courbes d'incidence des fractures vertébrales « hospitalisées » (Figure 6.3) sont extraites du vaste fichier administratif du *Medicare* (États-Unis) qui réunissait, entre 1986 et 1989, 151 986 patients, femmes (75 %) et hommes âgés de 65 ans et plus, de race blanche (98 %) et noire, hospitalisés pour une fracture vertébrale (Jacobsen et coll., 1992). Les taux d'incidence annuelle étaient les suivants : 171 hospitalisations pour 100 000 femmes blanches et 37 pour les femmes noires ; 99 pour 100 000 hommes blancs et 25 pour les hommes noirs. Malgré l'ampleur impressionnante de cet échantillon, quelques réserves ont été formulées (Baron et Karagas, 1992) : quelle réalité clinique recouvre le diagnostic et son codage ? Est-il légitime de rapporter le nombre d'hospitalisations aux chiffres du recensement de la population américaine alors que nombre de patients, particulièrement après 60 ans, ne sont pas affiliés à la mutuelle *Medicare* ?

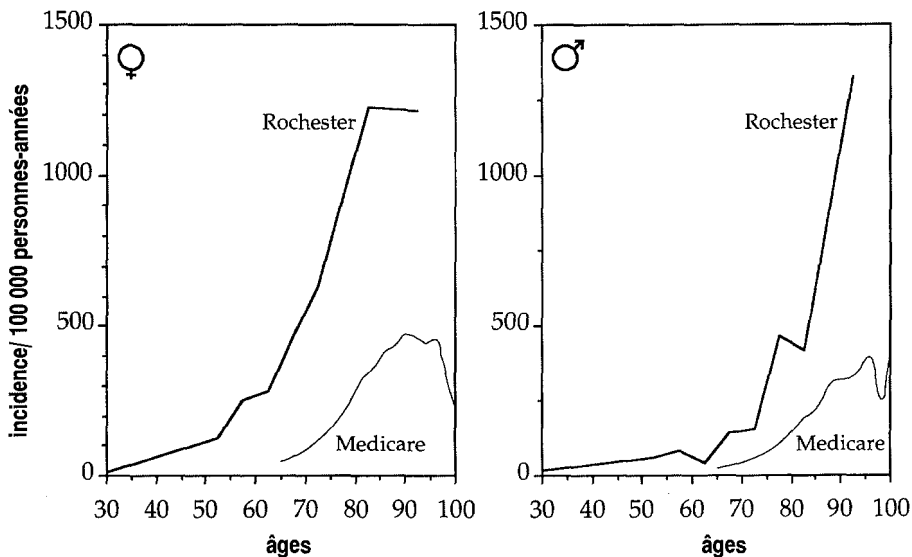


Figure 6-3 – Incidence annuelle des fractures vertébrales radiologiques (« Rochester ») et hospitalisées (« Medicare ») aux États-Unis, dans une population de femmes et d'hommes de race blanche (d'après Melton et coll., 1992 ; Jacobsen et coll., 1992)

Les patients de race blanche et noire ont-ils les mêmes chances d'être affiliés au *Medicare* ? Cette étude situe néanmoins l'ampleur du problème et met particulièrement en évidence la prédominance de la maladie ostéoporotique chez les femmes, sa prédominance chez les personnes de race blanche, la ressemblance des courbes d'incidence de l'hospitalisation pour fracture vertébrale (figure 6.3) et pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur (figure 6.1) où l'on retrouve l'exponentialité du développement

avec l'âge, jusqu'à 95 ans, et sa brusque diminution ultérieure, plus marquée chez la femme.

Taux de fractures radiologiques

Les critères cliniques radiologiques ont été à la base d'un grand nombre de publications sur les fractures vertébrales. Malgré la qualité de ces travaux, ces critères demeurent subjectifs, c'est-à-dire qu'au-delà de leur utilité diagnostique et aux yeux des épidémiologistes, ils témoignent d'un processus évolutif et ne sont pas quantifiables. Par ailleurs, leur reproductibilité, bien que démontrée, peut devenir rapidement problématique dans les enquêtes comportant un grand nombre de sujets. C'est pourquoi de nombreux auteurs ont choisi de quantifier la déformation vertébrale en effectuant des mesures sur la radiographie. A l'époque où ces enquêtes ont été réalisées, ils bénéficiaient et profitaient du développement de la micro-informatique qui permet aujourd'hui d'obtenir à moindre coût des mesures d'une précision extrême (1/100^e de mm).

Pour intégrer dans les calculs les variations morphométriques d'un sujet à l'autre, ces mesures sont effectuées en pourcentage : on calcule par exemple, pour chaque vertèbre, le ratio entre la hauteur vertébrale antérieure et la hauteur vertébrale postérieure. La méthode a prouvé son intérêt dans les études longitudinales : il s'agit en effet du critère de jugement le plus employé pour évaluer rapidement les effets de nouveaux traitements. Mais, pour l'épidémiologie descriptive, il faut admettre que les nombreuses arithmétiques proposées n'ont rien résolu, la question a simplement été translatée : qu'est-ce qui différencie une déformation vertébrale d'une fracture ? Cette question est d'autant plus fondée que certaines déformations sembleraient être réversibles (Nelson et coll., 1994).

Les épidémiologistes, contraints de définir un seuil de séparation entre la déformation vertébrale et la fracture vertébrale, sont revenus au principe et à la robustesse des critères qualitatifs afin de regrouper les sujets en diverses catégories. L'illustration en est donnée par une étude effectuée sur un échantillon de 144 hommes âgés de 34 à 94 ans (Portland, Oregon, 1992) (Mann et coll., 1992), dont 28 % des patients avaient, d'après les radiologues, un tassement vertébral. La quantification conduisait aux pourcentages suivants en fonction du ratio décrit ci-dessus : 90 % des patients avaient un ratio inférieur à 0,85, 62 % d'entre eux avaient un ratio inférieur à 0,80, 32 % présentaient un ratio inférieur à 2 déviations standard et 10 % avaient un ratio inférieur à 3 déviations standard. La forte décroissance des pourcentages en fonction de valeurs assez proches met en évidence la difficulté à définir un seuil. C'est pourquoi des niveaux de seuil et des pourcentages multiples et variés ont été proposés. La diversité de ces propositions montre que le choix demeure consensuel et conduit de toute façon à des conclusions épidémiologiques parcellaires.

La figure 6.3 présente un exemple de courbes d'incidence des fractures vertébrales diagnostiquées par des radiologues. L'estimation de ces taux nécessite une surveillance longitudinale des mêmes individus. Cette enquête a été effectuée entre 1985 et 1989 dans la ville de Rochester, au Minnesota (Cooper et coll., 1992), sur l'ensemble de la population de race blanche et inclut tous les habitants, quel que soit leur âge. Le taux annuel d'incidence, ajusté sur la distribution des âges de la population blanche des États-Unis en 1990, était de 145 pour 100 000 femmes (262 fractures) et de 73 pour 100 000 hommes (79 fractures). L'évolution de cette courbe en fonction de l'âge montre de nouveau des similitudes avec l'évolution des fractures de l'extrémité supérieure du fémur (croissance exponentielle dans les deux sexes et prédominance chez les femmes).

Les résultats d'une enquête finlandaise (Härma et coll., 1993), effectuée d'après le diagnostic des radiologues entre 1973 et 1976 chez des sujets âgés de 15 ans et plus, illustrent les fluctuations géographiques de ces chiffres : les taux annuels d'incidence atteignaient 36,8 pour 100 000 femmes et 31,6 pour 100 000 hommes, et étaient, par conséquent, très inférieurs à ceux de Rochester avec une moindre différence entre les sexes. A ces taux d'incidence correspondaient des taux de prévalence de 0,44 % pour les femmes et 0,75 % pour les hommes. Des taux similaires avaient été établis au préalable entre 1966 et 1972 (Santavirta et coll., 1992) : la prévalence était alors de 0,39 % pour les femmes et de 0,62 % pour les hommes.

Autres sites de fractures

Les sites de fracture de la cheville ont été peu étudiés. En revanche, on possède quelques données concernant l'avant-bras. La figure 6.4 illustre l'incidence des fractures de l'extrémité distale du radius. Chez les hommes de plus de 20 ans, les taux d'incidence des fractures de l'avant-bras sont peu élevés et ont une distribution quasi linéaire et horizontale. Chez les femmes, trois périodes peuvent être dissociées :

- une première période avec des taux peu élevés et une distribution en plateau jusqu'à l'âge de 50 ans ;
- une période de forte croissance de l'incidence entre 50 et 60 ans ;
- au-delà de 60 ans, un nouveau plateau caractérisé cette fois par des taux élevés de fractures.

La figure 6.4 juxtapose les incidences des fractures survenues dans une même population à trois sites d'atteinte osseuse. Elle montre une grande dissemblance des configurations des courbes d'incidence entre les femmes et les hommes. Cependant, pour chaque sexe, cette différence préserve une certaine similarité des distributions des incidences suivant l'âge et

surtout, l'ordonnancement des fractures de l'avant-bras par rapport aux FESF.

Trois effets peuvent être identifiés après l'âge de 50 ans :

- L'effet du sexe : pour un site osseux spécifique, mais quel que soit ce site, les incidences sont plus élevées chez les femmes que chez les hommes.
- L'effet de l'âge : l'incidence des FESF et des tassements vertébraux augmente exponentiellement avec l'âge, au contraire de celle des fractures de l'extrémité distale de l'avant-bras, qui est marquée d'une petite augmentation durant la période périménopausale chez la femme et d'une très faible diminution quasi linéaire chez l'homme.
- L'effet du site osseux : chez les femmes, toutes les courbes d'incidence fracturaire s'entrecroisent entre 70 et 75 ans. Avant 70 ans, l'incidence des fractures de l'extrémité distale de l'avant-bras prédomine. Cette période a été qualifiée d'ostéoporose de type I ou ostéoporose post-ménopausique (Riggs et Melton, 1983). Après 75 ans, dans les deux sexes, c'est l'incidence des FESF qui prédomine (ostéoporose de type II ou ostéoporose sénile).

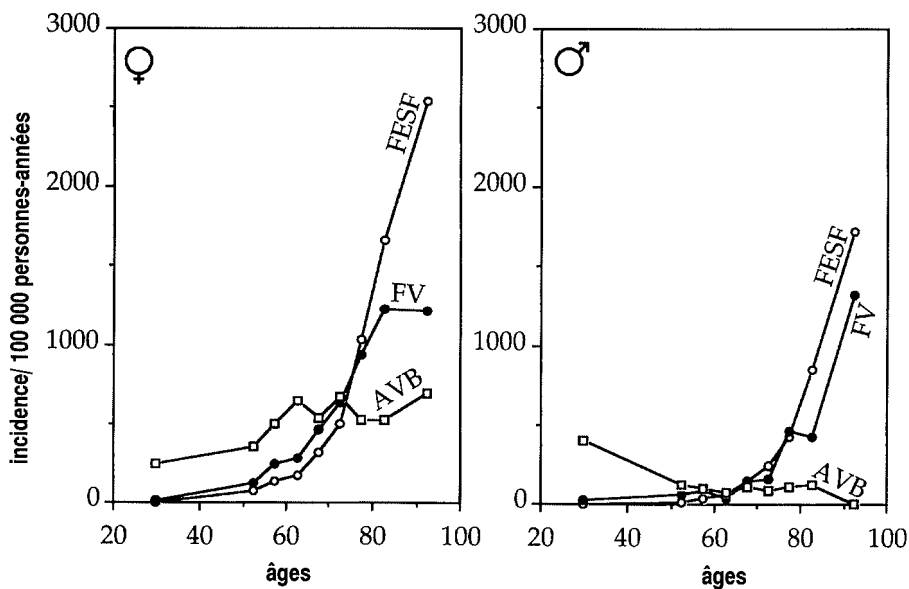


Figure 6-4 – Incidence des fractures ostéoporotiques aux États-Unis chez les femmes et les hommes. Rochester, Minnesota (Melton et coll., 1992)

Périodes d'enquête : FESF (fractures de l'extrémité supérieure du fémur) : 1950-1982 ; FV (fractures vertébrales, diagnostiquées par radiologie) : 1985-1989 ; AVB (fractures de l'extrémité distale de l'avant-bras) : 1945-1974.

Augmentation séculaire des fractures d'origine ostéoporotique

De nombreuses études d'épidémiologie descriptive ont montré que le nombre annuel des fractures augmente depuis une cinquantaine d'années. La cause majeure en est bien sûr le vieillissement des populations. Mais il a été clairement établi que cette augmentation va bien au delà : autrement dit, pour une tranche d'âge donnée et par sexe, le taux d'incidence est plus élevé actuellement. Cette augmentation a été observée à plusieurs autres sites osseux, avec toutefois des degrés divers. De nombreux travaux ont évoqué, documenté ou étudié cette évolution séculaire de l'incidence (Tableau 6.1). Cette longue énumération de références bibliographiques a surtout l'intérêt de mettre en évidence la capacité qu'ont de nombreux pays à mettre en place des fichiers longitudinaux. Nous reviendrons sur cet intérêt. Pour la France, nous ne disposons d'aucune donnée.

En Europe du Nord, l'augmentation annuelle du taux d'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur se situe entre + 0,8 % et + 3,0 % pour les hommes et - 1,6 % et + 2,7 % pour les femmes, après ajustement en fonction de l'âge (Dargent et Bréart, 1993). Les hommes seraient donc majoritairement concernés. Pour illustrer ce phénomène, nous avons choisi des données de Malmö (Suède), puisque 5 sites osseux y ont été analysés conjointement (Figure 6.5).

Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer cette augmentation annuelle des taux d'incidence, mais aucune ne prédomine. Cet accroissement pourrait résulter de l'application plus systématique du traitement chirurgical aux patients les plus âgés, d'une définition moins limitative des FESF ou d'une meilleure structuration du recueil de l'information (Dargent et Bréart, 1993).

D'autres hypothèses font prévaloir les mutations de notre mode de vie durant ce dernier quart de siècle : diminution de l'activité physique, qu'elle soit d'origine professionnelle (mécanisation des secteurs professionnels primaire et secondaire, accroissement des professions du secteur tertiaire par rapport aux deux autres secteurs), liée aux loisirs (nombre d'heures passées quotidiennement devant la télévision) ou domestique (utilisation systématique de la voiture, même sur de courtes distances). Il n'a cependant jamais été clairement prouvé que la baisse de l'activité physique ait un rôle de premier plan dans le développement de l'ostéoporose.

Plusieurs hypothèses liées au mode de nutrition ont également été émises : modifications des habitudes alimentaires depuis 40 ans, effets tardifs d'une déficience nutritionnelle occasionnée par les guerres, variations de la prévalence de l'obésité et de ses effets antifracturaires, l'un antichoc et l'autre hormonal, consommation d'alcool à laquelle on peut associer le tabagisme.

Tableau 6-1 – Études rapportant une augmentation des fractures d'origine ostéoporotique

Pays	Références
Belgique	Nagant de Deuxchaines et Devogelaer, 1988
Pays-Bas	Boereboom et coll., 1991
Grande-Bretagne	
Oxford	Rees, 1982 ; Boyce et Vessey, 1985
Nottingham	Wallace, 1983
Yorkshire	Baker, 1980
Pays de Galles	Lewis, 1981
Ecosse	Swanson et Murdoch, 1983
Espagne	
Alicante	Lizaur-Utrilla et coll., 1987
Salamanque	Ferrandez et coll., 1992
Italie	Caniggia et Morreale, 1989
Danemark	
Hellerup	Jensen et Tondevold, 1980
Funen	Frandsen et Kruse, 1983
Suède	
Uppsala	Elabdien et coll., 1984 ; Naessen et coll., 1989 ; Rehnberg et coll., 1990
Lund	Jarnlo et coll., 1989
Stockholm	Hedlund et coll., 1985
Malmö	Nilsson et Obrant, 1978 ; Johnell et coll., 1984 ; Sernbo et Johnell, 1989
Göteborg	Zetterberg et Andersson, 1982 ; Zetterberg et coll., 1984
Gothenburg	Mannius et coll., 1987 ; Johansson et coll., 1991
Ostergötland	Nilsson et coll., 1991
Finlande	Lüthje, 1985
Norvège	
Oslo	Falch et coll., 1985
Trondheim	Finsen et Benum, 1987
Canada	
Québec	Laberge et coll., 1988
Saskatchewan	Ray et coll., 1990
États-Unis	Melton et coll., 1982, 1987

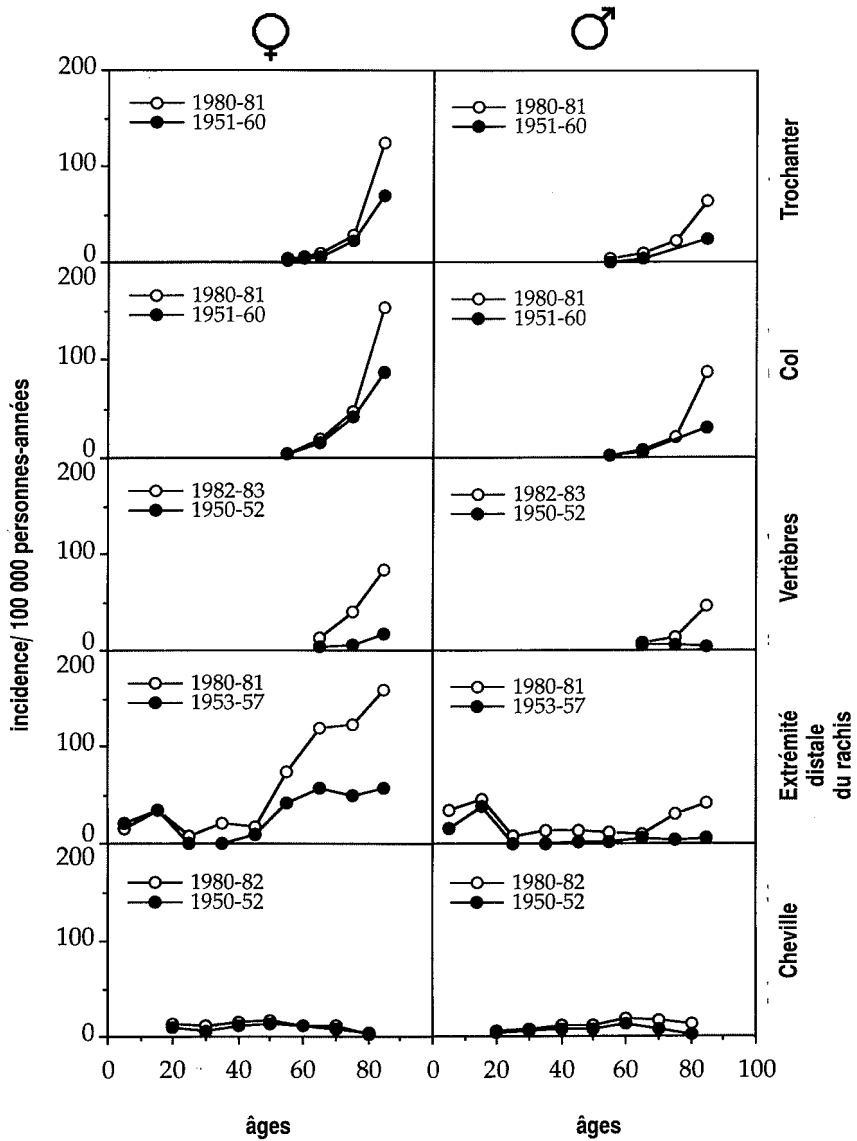


Figure 6-5 – Augmentation séculaire des fractures ostéoporotiques chez les femmes et les hommes (d'après Johnell et coll., 1984 ; Bengnér et Johnell, 1985 ; Bengnér et coll, 1986 ; Bengnér et coll., 1988)

Lien entre les fractures

Certains sujets, par leur fragilité osseuse ou/et leur propension à faire des chutes, sont plus précocement exposés aux risques fracturaires, de sorte qu'en termes probabilistes se pose la question de savoir si la survenue d'une fracture présage de la survenue ultérieure d'une autre fracture. Plusieurs études ont confirmé cette hypothèse. Par exemple, des auteurs suédois (Mallmin et coll., 1993) ont recherché la survenue d'une FESF ultérieure chez 1 649 sujets qui, entre 1968 et 1972, avaient présenté une fracture de l'extrémité distale de l'avant-bras. Ces auteurs disposaient d'un suivi médical jusqu'en 1991 pour 1 338 de ces patients. Après appariement par classe d'âge et par sexe, le risque a été déterminé par rapport au nombre de FESF survenues parmi 1 338 témoins résidant dans la même localité entre 1968 et 1972 et n'ayant jamais présenté de fracture de l'avant-bras. La conclusion était la suivante : les hommes et femmes ayant présenté au préalable une fracture avaient respectivement 2,3 fois et 1,5 fois plus de chances de présenter ultérieurement une FESF.

L'étude de l'ostéoporose a pour finalité pragmatique de diminuer le risque fracturaire, du moins la survenue des fractures, si l'on admet que les conséquences de celles-ci sont largement déterminées par l'état de santé préexistant. Cette finalité devrait être objectivée par des études d'épidémiologie descriptive. Malgré les nombreuses données publiées de par le monde au regard des aspects fracturaires de l'ostéoporose, une description d'ensemble reste difficile à chiffrer en un même temps et un même lieu géographique. L'épidémiologie de l'ostéoporose demeure donc incertaine. Le seul îlot de certitude que nous ayons repose sur l'épidémiologie des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, mais elle ne révèle que la partie visible d'un iceberg.

Des mesures de prévention thérapeutique sont proposées à large échelle. L'ampleur de leur usage est à l'image de la démographie et de son évolution future qui, toutefois, ne présuppose pas que chacun relève d'un traitement. En 1990, il y avait 9,6 millions de femmes de plus de 50 ans, dont 3 millions étaient âgées de 50 à 60 ans, et 5,6 millions de femmes et hommes de plus de 70 ans. En 2050, 16,6 millions de femmes auront plus de 50 ans, dont 3,9 millions auront 50 à 60 ans et 14,6 millions de femmes et hommes auront 70 ans et plus. Le dénombrement des fractures et leur suivi devraient accréditer, rétrospectivement, cette politique de prévention du risque d'avoir ultérieurement une FESF.

BIBLIOGRAPHIE

- BAKER MR. An investigation into secular trends in the incidence of the femoral neck fracture using hospital activity analysis. *Publ Hlth Lond* 1980, **94** : 368-374
- BARON JA, KARAGAS MR. Medicare studies of vertebral fractures. *Epidemiology* 1992, **3** : 475-476
- BAUDOIN C, FARDELLONE P, POTARD V, SEBERT JL. Fractures of the proximal femur in Picardy, France, in 1987. *Osteoporosis Int* 1993, **1** : 43-49
- BENIGNER U, JOHNNELL O, REDLUND-JOHNELL I. Changes in incidence and prevalence of vertebral fractures during the 30 last years. *Calcif Tissue Int* 1988, **42** : 293-296
- BENIGNER U, JOHNNELL O, REDLUND-JOHNELL IR. Epidemiology of ankle fracture 1950 and 1980. Increasing incidence in elderly women. *Acta Orthop Scand* 1986, **57** : 35-37
- BENIGNER U, JOHNNELL O. Increasing incidence of forearm fractures. *Acta Orthop Scand* 1985, **56** : 158-160
- BOEREBOOM FTJ, DE GROOT RRM, RAYMAKERS JA, DUURSMA SA. The incidence of hip fractures in the Netherlands. *Netherlands J Med* 1991, **38** : 51-58
- BOYCE WJ, VESSEY MP. Rising incidence of fracture of the proximal femur. *Lancet* 1985, **1** : 150-151
- CANIGGIA M, MORREALE P. Epidemiology of hip fractures in Siena, Italy, 1975-1985. *Clin Orthop* 1989, **238** : 131-138
- CHALMERS J, HO KC. Geographical variations in senile osteoporosis. *J Bone Joint Surg* 1970, **52B**, **4** : 667-675
- COOPER C, ATKINSON EJ, O'FALLON WM, MELTON LJ. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures : A population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 221-227
- DARGENT P, BRÉART G. Increasing number of hip fractures : are the elderly at greater risk of hip fracture today than yesterday ? *Facts and Research in Gerontology* 1993, **7** : 207-216
- ELABDIEN BSZ, OLERUD S, KARISTRÖM G, SMEDBY B. Rising incidence of hip fracture in Uppsala, 1965-1980. *Acta Orthop Scand* 1984, **55** : 284-289
- FALCH JA, ILEBEKK A, SLUNGAARD U. Epidemiology of hip fractures in Norway. *Acta Orthop Scand* 1985, **56** : 12-16
- FARMER ME, WHITE LR, BRODY JA, BAILEY KR. Race and sex differences in hip fracture incidence. *Am J Public Health* 1984, **74** : 1374-1380
- FERRANDEZ L, HERNANDEZ J, GONZALEZ-ORUS A, DEVESA F, CEINOS M. Hip fracture in the elderly in Spain. Incidence 1977-88 in the province of Salamanca. *Acta Orthop Scand* 1992, **63** : 386-388
- FINSSEN V, BENUM P. Changing incidence of hip fractures in rural and urban areas of central Norway. *Clin Orthop* 1987, **218** : 104-110
- FISHER ES, BARON JA, MALENKA DJ, BARRETT JA, KNIFFIN WD, WHALEY FS, DUBOLZ TA. Hip fracture incidence and mortality in New England. *Epidemiology* 1991, **2** : 116-122
- FRANSEN PA, KRUSE T. Hip fracture in the county of Funen, Denmark. Implications of demographic aging and changes in incidence rates. *Acta Orthop Scand* 1983, **54** : 681-686

- GALLAGHER JC, MELTON LJ, RIGGS BL, BERGSTRATH E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota. *Clin Orthop* 1980, **150** : 163-171
- GALLANNAUGH SC, MARTIN A, MILLARD PH. Regional survey of femoral neck fractures. *Br Med J* 1976, **2** : 1496-1497
- GARROS B, BRICE L, TIRET L, NICAUD V. Les accidents et intoxications graves en Aquitaine en 1986. Les accidents domestiques. ORSA-INSERM, Juin 1989, Rapport interne
- GARROS B, BRICE L, TIRET L, NICAUD V. Les accidents et intoxications graves en Aquitaine en 1986. ORSA-INSERM, Septembre 1988. Rapport interne.
- HÄRMA M, HELIÖVAARA M, AROMAA A, KNEKT P. Thoracic spine compression fractures in Finland. *Clin Orthop* 1993, **205** : 188-194
- HEDLUND R, AHLBOM A, LINDGREN U. Hip fracture incidence in Stockholm 1972-1981. *Acta Orthop Scand* 1985, **57** : 30-34
- HEDLUND R, LINDGREN U, AHLBOM A. Age and sex-specific incidence of femoral neck and trochanteric fractures. *Clin Orthop* 1987, **222** : 132-139
- JACOBSEN SJ, COOPER C, GOTTLIED MS, GOLDBERG J, YAHNKE DP, MELTON LJ. III. Hospitalization with vertebral fracture among the age : a national population-based study, 1986-1989. *Epidemiology* 1992, **3** : 515-518
- JARNLO GB, JACKOBSSON B, CEDER L, THORNGREN KG. Hip fracture incidence in Lund, Sweden, 1966-1986. *Acta Orthop Scand* 1989, **60** : 278-282
- JENSEN SJ, TONDEVOLD E. A prognostic evaluation of the hospital resources required for the treatment of hip fractures. *Acta Orthop Scand* 1980, **51** : 515-522
- JÉQUIER V, BURNAND B, VADER JP, PACCAUD F. Hip fracture incidence in the canton of Vaud, Switzerland, 1986-1991. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 191-195
- JOHANSSON C, MELLSTRÖM D, MILSON I, RUNDGREN A, EKLUND P. Prevalence of fractures among 10 000 women from the 1900 to 1940 birth cohorts resident in Gothenburg. *Maturitas* 1991, **14** : 65-74
- JOHNELL O, NILSSON B, OBRANT K, SERNBO I. Age and sex patterns of hip fracture - changes in 30 years. *Acta Orthop Scand* 1984, **55** : 290-292
- LABERGE A, BERNARD PM, BERNARD L. Variations de l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur chez les personnes âgées de la région de Québec. *Can Med Assoc J* 1988, **138** : 824-825
- LEWIS AF. Fracture of neck of the femur : changing incidence. *Br Med J* 1981, **283** : 1217-1220
- LIZAU-UTRILLA A, PUCHADES ORTS A, SANCHEZ DEL CAMPO F, ANTA BARRIO J, GUTIERREZ CARBONELL P. Epidemiology of trochanteric fractures of the femur in Alicante, Spain, 1974-1982. *Clin Orthop* 1987, **218** : 24-31
- LÜTHJE P. Incidence of hip fracture in Finland. A forecast for 1990. *Acta Orthop Scand* 1985, **56** : 223-225
- MADHOK. Urban vs rural increase in hip fracture incidence. Age and sex of 901 cases 1980-89 in Olmsted County, U.S.A. *Acta Orthop Scand* 1993, **64** : 543-548
- MALLMIN H, LJUNGHALL S, PERSSON I, NAESEN T et coll. Fracture of the distal forearm as a forecaster of subsequent hip fracture : a population-based cohort study with 24 years of follow-up. *Calcif Tissue Int* 1993, **52** : 269-272

- MANN T, OVIATT SK, WILSON D, NELSON D et coll. Vertebral deformity in men. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 1259-1265
- MANNIUS S, MELLSTRÖM D, ODÉN A, RUNDGREN A, ZETTERBERG C. Incidence of hip fracture in Western Sweden 1974-1982. Comparison of rural and urban populations. *Acta Orthop Scand* 1987, **58** : 38-42
- MELTON LJ III, ILSTRUP DM, RIGGS BL, BECKEMBAUGH RD. Fifty-year trend in hip fracture incidence. *Clin Orthop* 1982, **162** : 144-148
- MELTON LJ III, O'FALLON M, RIGGS BL. Secular trends of the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 1987, **41** : 57-64
- MELTON LJ III, CHRISCHILLES EA, COOPER C, LANE AW, RIGGS BL. How many women have osteoporosis ? *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 1005-1010
- MEYER HE, HENRIKSEN C, FALCH JA, PEDERSEN JI, TVERDAL A. Risk factors for hip fracture incidence area : a case-control study from oslo, Norway. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 239-246
- MUSCAT BARON Y, BRINCAT M, GALEA R, MUSCAT BARON A. The epidemiology of osteoporotic fractures in a Mediterranean country. *Calcif Tissue Int* 1994, **54** : 365-369
- NAESSEN T, PARKER R, PERSSON I, ZACK M, ADAMI HO. Time trends in incidence rates of first hip fracture in the Uppsala Health Care region, Sweden, 1965-1983. *Am J Epidemiol* 1989, **130** : 289-299
- NAGANT DE DEUXCHAISNE C, DEVOGELAER JP. Increase in the incidence of hip fracture and of the ratio of trochanteric to cervical hip fractures in Belgium. *Calcif Tissue Int* 1988, **42** : 201-203
- NELSON DA, KLEERKOPER M, PETERSON EL. Reversal of vertebral deformities in osteoporosis : measurement error or rebound. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 977-982
- NILSSON BE, OBRANT KJ. Secular tendencies of the incidence of fracture of the upper end of the femur. *Acta Orthop Scand* 1978, **49** : 389-391
- NILSSON R, LÖFMAN O, BERGLUND K, LARSSON L, TOSS G. Increased hip-fracture incidence in the county of Ostergötland, Sweden, 1940-1986, with forecast up to the year 2000 : an epidemiological study. *Int J Epidemiol* 1991, **20** : 1018-1024
- NYDEGGER V, RIZZOLI R, RAPIN CH et coll. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Geneva : incidence, clinical and social aspects. *Osteoporosis Int* 1991, **2** : 42-47
- O'NEILL TW, MARSDEN D, SILMAN AJ and European Vertebral Osteoporosis Study Group. Differences in the characteristics of responders and non-responders in a prevalence survey of vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 327-334
- POOR G, ATKINSON EJ, LEWALLEN DG, O'FALLON WM, MELTON JL III. Age-related hip fractures in men : clinical spectrum and short-term outcomes. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 419-426
- RAY WA, GRIFFIN MR, WEST R. Incidence of hip fracture in Saskatchewan. Canada, 1976-1985. *Am J Epidemiol* 1990, **131** : 502-509
- REES JL. Secular changes in the incidence of proximal femoral fracture in Oxfordshire : a preliminary report. *Community Med* 1982, **4** : 100-103
- REHNBERG L, OLERUD C. Incidence of hip fractures in the elderly. Uppsala county 1980-1987. *Acta Orthop Scand* 1990, **61** : 148-151

- RIBOT C, MIRAVET L, CHAUMET-RIFFAUD P. Données épidémiologiques des fractures du col du fémur en France : résultats préliminaires de l'étude MEDOS. In, Simon L, Vidal J, Hérisson CH, Sebert JL, Marcelli C (Eds). *La fracture de l'extrémité supérieure du fémur*. Masson. Paris. Collection de la pathologie locomotrice 1990, **20** : 221-227
- RIGGS BL, MELTON LJ III. Evidence for two distinct syndroms of involuntional osteoporosis. *Am J Med* 1983, **75** : 899-901
- RIGGS BL, MELTON LJ III. Involuntional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986, **314** : 1676-1686
- SANTAVIRTA S, KÖNTTINEN YT, HELIOVAARA M et coll. Determinants of osteoporotic thoracic vertebral fracture. *Acta Orthop Scand* 1992, **63** : 98-202
- SERNBO I, JOHNNELL O. Changes in bone mass and fracture type in patients with hip fractures. A comparison between the 1950s and 1980s in Malmö, Sweden. *Clin Orthop* 1989, **286** : 139-147
- SILVERMAN SL, MADISON RE. Decreased incidence of hip fracture in Hispanics, Asians, and Blacks : California Hospital Discharge Data. *Am J Public Health* 1988, **78** : 1482-1483
- SOLOMON L. Osteoporosis and fracture of the femoral neck in the South African Bantu. *J Bone Joint Surg* 1968, **50B** : 2-13
- SWANSON AJG, MURDOCH G. Fractured neck of femur. Pattern of incidence and implications. *Acta Orthop Scand* 1983, **54** : 48-55
- TIRET L, HATTON F, MAUJOL L. L'activité chirurgicale en France. Une enquête prospective nationale (1978-1982) Brochure INSERM U164, 1985, 317-377
- WALLACE WA. The increasing incidence of fracture of the proximal femur : an orthopaedic epidemic. *Lancet* 1983, **2** : 1413-1414
- WONG PC. Fracture epidemiology in a mixed Southeastern Asian Community (Singapoure). *Clin Orthop* 1966, **45** : 55-61
- WU CY, LI J, JERGAS M, GENANT HK. Comparison of semi-quantitative and quantitative techniques for the assessment of prevalent and incident vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 354-370
- ZETTERBERG CH, ANDERSSON GBJ. Fractures of the proximal end of the femur in Göteborg, Sweden 1940-1979. *Acta Orthop Scand* 1982, **53** : 419-426
- ZETTERBERG C, ELMERSON S, ANDERSSON GB. Epidemiology of hip fractures in Göteborg, Sweden, 1940-1983. *Clin Orthop* 1984, **191** : 43-52

7

Chutes et traumatismes chez la personne âgée

Les fractures liées à l'ostéoporose, en particulier la fracture du col du fémur, surviennent le plus souvent à l'occasion d'une chute. La prévention des fractures passe donc aussi par la prévention des chutes. Des études épidémiologiques ont mis en évidence plusieurs facteurs prédictifs de chute permettant d'identifier les sujets à haut risque et d'orienter la prévention.

Dans cette revue, nous aborderons deux aspects de l'épidémiologie des chutes : la fréquence des chutes et des traumatismes liés aux chutes, les facteurs associés à une augmentation du risque de chute et de traumatisme(s) en résultant.

La chute correspond à l'action de tomber au sol indépendamment de sa volonté. Les chutes provoquées par certains facteurs comme une perte de connaissance, un accident vasculaire cérébral, une force extrinsèque majeure (accident de la circulation, agression ...) sont le plus souvent exclues de la définition des chutes chez les personnes âgées (KIWG, 1987). Ces chutes ont des causes différentes de celles qui surviennent typiquement chez les personnes âgées, et qui sont associées à des déficiences sensorielles et neuromusculaires. Elles constituent donc un sujet à part et ne seront pas traitées dans cette revue.

Fréquence des chutes et des traumatismes liés aux chutes

Plusieurs enquêtes réalisées dans la population générale en Grande-Bretagne, en Nouvelle-Zélande, aux États-Unis et en Suède indiquent qu'environ un tiers des sujets de 65 ans et plus font au moins une chute par an (Campbell et coll., 1981, 1990 ; Prudham et Evans, 1981 ; Blake et coll., 1988 ; Tinetti et coll., 1988 ; Winner et coll., 1989 ; Svensson et coll., 1992) (Tableau 7.I).

La proportion de personnes qui font des chutes augmente avec l'âge (Campbell et coll., 1981 ; Prudham et Evans, 1981 ; Blake et coll., 1988 ; Tinetti et coll., 1988 ; Winner et coll., 1989) et est environ deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes (Prudham et Evans, 1981 ; Blake et coll., 1988). Cependant, le sex-ratio diminue avec l'âge et devient proche de 1 à partir de 85 ans. Les récurrences de chutes sont fréquentes puisque près de 50 % des personnes qui font des chutes tombent deux fois ou plus par an (Prudham et Evans, 1981 ; Tinetti et coll., 1988 ; KIWG, 1987 ; Campbell et coll., 1989).

Tableau 7-1 - Études de la fréquence des chutes en population générale

Référence	Pays	Type d'étude	Nombre de sujets	Age	% de chuteurs sur 12 mois	Incidence annuelle des chutes pour 1 000
Campbell et coll., 1981	Nouvelle Zélande	R	553	65	34	-
Prudham et Evans, 1981	Grande-Bretagne	R	2357	65	28	-
Blake et coll., 1988	Grande-Bretagne	R	1042	65	34	-
Tinetti et coll., 1988	États-Unis	P	336	75	32	809
Winner et coll., 1989	Grande-Bretagne	R	368	65	23	-
Campbell et coll., 1990	Nouvelle Zélande	P	761	70	35	683
Svensson et coll., 1992	Suède	R	732	85	41	-

(R : Rétrospective, P : Prospective)

Dans la plupart des enquêtes, la fréquence des chutes est évaluée rétrospectivement : on demande aux sujets de se souvenir s'ils ont fait une ou plusieurs chutes dans les douze mois précédant l'enquête. Ceci peut conduire à sous-estimer la fréquence des chutes, car les personnes âgées ont tendance à oublier facilement leurs chutes passées, surtout si celles-ci n'ont pas eu de conséquences graves (Cummings et coll., 1988).

Deux études prospectives comprenant un système de surveillance et d'enregistrement régulier des chutes (Tinetti et coll., 1988 ; Campbell et coll., 1990) indiquent que le taux annuel de chutes dans la population générale de 65 ans et plus varie entre 680 et 800 pour 1 000 (Tinetti et coll., 1988 ; Campbell et coll., 1989). En institution, où les sujets sont plus âgés (âge moyen ≥ 80 ans) et physiquement plus fragiles, les chutes sont encore plus fréquentes et leur taux annuel est estimé à 1 600 pour 1 000 en moyenne (Rubenstein et coll., 1988).

Dans la majorité des cas, la chute n'entraîne aucun traumatisme physique grave. Environ 5 % des chutes s'accompagnent de fractures. De plus, 5 à 10 % des chutes sont associées à d'autres traumatismes sévères nécessitant des soins médicaux (Tinetti et coll., 1988 ; Gryfe et coll., 1977 ;

Nevitt et coll., 1989). Ces traumatismes incluent luxations, entorses, hématomes et plaies profondes suturées. La fracture du col du fémur, qui représente l'une des conséquences les plus graves des chutes, survient dans moins de 1 % des cas.

D'après une enquête exhaustive réalisée au sein de la population d'un district de Miami (USA), le taux annuel de chutes avec traumatismes traitées en service d'urgence ou ayant nécessité une hospitalisation est de 84 pour 1 000 chez des sujets de 65 ans et plus (Sattin et coll., 1990). Ce taux augmente rapidement avec l'âge et est plus élevé chez les femmes que chez les hommes : il passe de 25 pour 1 000 chez les hommes entre 65 et 69 ans à 159 pour 1 000 chez les femmes de 85 ans et plus. Environ 42 % des traumatismes sont des fractures (12 % sont des fractures du col du fémur). Plus de 40 % des sujets ont dû être hospitalisés.

Facteurs prédictifs des chutes et des traumatismes liés aux chutes

Les causes de chutes sont multiples et variées, et il est rare de pouvoir isoler une cause médicale ou environnementale unique. Le plus souvent, la chute résulte de l'action combinée du vieillissement, de diverses pathologies affectant la fonction d'équilibre, de la prise de certains médicaments et de facteurs environnementaux et comportementaux (KIWG, 1987 ; Tinetti et Speechley, 1989).

Facteurs intrinsèques

De nombreuses études épidémiologiques ont permis d'isoler les principaux facteurs de risque intrinsèques de chute (Blake et coll., 1988 ; Tinetti et coll., 1988 ; Campbell et coll., 1989 ; Nevitt et coll., 1989 ; Robbins et coll., 1989) (Tableau 7.II). Les chutes accompagnées de traumatismes physiques graves sont les plus préoccupantes d'un point de vue clinique et de santé publique, car ce sont elles qui ont les conséquences fonctionnelles et psychologiques les plus graves. Or, on ne sait pas encore bien identifier les sujets à haut risque de blessure grave liée à une chute.

Le rôle de la fragilité osseuse sur la fracture est bien connu. Cependant, il existe un recouvrement important des valeurs de densité minérale osseuse des sujets ayant une fracture du col du fémur et de celles des témoins ne présentant pas de fracture (Cummings, 1985). Par ailleurs, comme nous l'avons précédemment noté, bien que les chutes soient très fréquentes chez les personnes âgées, seulement 5 à 10 % d'entre elles

Tableau 7-II – Facteurs de risque intrinsèques de chute chez les personnes âgées (d’après : Falls in older persons : risk factors and prevention ; In : Berg RL and Cassells, (eds). *The second fifty years. Promoting health and preventing disability.* Institute of Medicine, National Academy Press ; Washington, DC, 1992.)

Types de facteurs épidémiologiques	Mesures	Preuves*
Démographiques	Age ≥ 80 ans Sexe féminin	Fortes Inconstantes
Santé et fonctionnement général	Activités de la vie quotidienne, mobilité réduite Activité physique faible	Fortes Faibles
Pathologies spécifiques	Arthrose Accident vasculaire cérébral Maladie de Parkinson Démence Incontinence Hypotension orthostatique	Modérées Modérées Fortes Fortes Fortes Inconstantes
Musculaires et neuromusculaires	Force genou/hanche/cheville/ préhension manuelle réduite Douleur genou/hanche Problèmes podologiques Réflexes patellaire/plantaire altérés Temps de réaction allongé	Fortes Modérées Inconstantes Faibles Faibles
Sensoriels/sensitifs	Acuité visuelle réduite Vision du relief réduite Erreurs visuelles de perception Déficits sensitifs au niveau des membres inférieurs	Fortes Faibles Faibles Inconstantes
Autres signes neurologiques	Cérébelleux, pyramidaux, extrapyramidaux, frontaux	Faibles
Marche, équilibre et capacités physiques	Anomalies de la marche Vitesse de marche réduite Équilibre postural altéré Équilibre dynamique altéré Équilibre sur une jambe altéré Difficulté à se lever d’une chaise	Fortes Fortes Modérées Fortes Modérées Fortes
Cognitif, psychologique	Score Mini Mental Test diminué Dépression	Fortes Fortes
Prise de médicaments	Sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques Antidépresseurs Cardiovasculaires Nombre de médicaments	Fortes Modérées Inconstantes Fortes

* Fortes = association trouvée dans de multiples études dont au moins deux études prospectives. Modérées = association trouvée dans de multiples études dont seulement une étude prospective ; association non retrouvée dans certaines études. Faibles = association trouvée seulement dans quelques études non prospectives ; association non retrouvée dans certaines études. Inconstantes = résultats contradictoires selon les études.

s'accompagnent de fractures ou autres blessures graves (Tinetti et coll., 1988 ; Gryfe et coll., 1977 ; Nevitt et coll., 1989). Ceci suggère que les modèles étiologiques des fractures liées aux chutes doivent inclure, outre les facteurs de résistance osseuse (densité minérale osseuse, architecture osseuse), les facteurs qui conditionnent la rapidité et l'efficacité des réflexes de protection lors de chute ainsi que les facteurs d'amortissement passif du choc, tels l'épaisseur des tissus mous entourant la hanche ou les capacités du sol à absorber et dissiper l'énergie de la chute (Cummins et Nevitt, 1989 ; Tinetti et coll., 1992).

Les recherches épidémiologiques récentes se sont donc orientées plus spécifiquement vers l'identification des facteurs de protection et d'amortissement du choc lors de chute. L'approche la plus directe consiste à comparer, au sein des personnes faisant des chutes, les chutes accompagnées de fractures ou autres blessures graves aux chutes bénignes.

Une cohorte de plus de 300 personnes âgées vivant à leur domicile et ayant des antécédents de chute (dans l'année précédant l'examen initial) a été suivie toutes les semaines pendant un an afin d'obtenir un enregistrement le plus complet possible de toutes les chutes incidentes (Nevitt et coll., 1991). Environ 6 % des 539 chutes enregistrées au cours du suivi ont entraîné une blessure grave (fracture, luxation ou plaie profonde suturée) et 55 % une blessure plus légère des tissus mous.

Les chutes accompagnées d'une perte de connaissance, qui représentent 9 % de l'ensemble des chutes, étaient associées à une augmentation importante du risque de traumatisme grave (odds ratio ajusté sur l'âge et le sexe : 5,9 ; intervalle de confiance à 95 % : 2,3-14,9).

Dans les analyses multivariées des chutes non syncopales, le risque de traumatisme majeur était augmenté chez les sujets ayant une altération des fonctions cognitives (mesurée par le MMS ou le test du Trail Making B) (odds ratio ajusté : 1,9 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,1-3,2), tandis que le risque de traumatisme mineur était augmenté chez les sujets ayant une force de préhension manuelle diminuée (odds ratio : 1,5 ; intervalle de confiance : 1,0-2,3) et un temps de réaction de la main plus lent (odds ratio : 1,8 ; intervalle de confiance : 1,0-3,2). Ces résultats suggèrent que les déficiences neuromusculaires et cognitives affectent le risque de traumatisme lié à la chute en diminuant la vitesse et l'efficacité des réflexes de protection.

Dans une autre étude prospective multicentrique portant sur 9 704 femmes blanches de 65 ans et plus (étude SOF), les chutes ayant entraîné une fracture du col du fémur ou une fracture du poignet ont été comparées à un échantillon représentatif de chutes sans fracture (Nevitt et Cummings, 1993). Dans cette étude, les auteurs ont mis l'accent sur la biomécanique de la chute dans le but de montrer que la façon dont les sujets tombent détermine non seulement la survenue d'une fracture, mais aussi le type

de fracture. Dans les analyses multivariées, les femmes ayant eu une fracture du col du fémur avaient plus de chance d'être tombées sur le côté ou verticalement (odds ratio : 3,3 ; intervalle de confiance à 95 % 2,0-5,6) et d'avoir atterri sur ou près de la hanche (32,5 ; 9,9-107,1) que celles qui ont fait une chute sans fracture.

Parmi les femmes qui sont tombées sur la hanche, celles qui ont eu une fracture du col du fémur étaient plus grandes (odds ratio : 1,5 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,2-2,2 pour une augmentation de taille d'une déviation standard), avaient moins de chance d'avoir atterri sur les mains (0,3 ; 0,1-0,6) ou d'avoir pu freiner la chute en attrapant ou en heurtant un objet (0,4 ; 0,2-0,9), et avaient une force du triceps diminuée (1,7 ; 1,2-2,5 pour une diminution d'une déviation standard) par rapport aux femmes qui n'ont pas présenté de fracture. Les femmes qui ont eu une fracture du poignet avaient plus de chance d'être tombées en arrière (odds ratio : 2,2 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,3-3,8) et d'avoir atterri sur les mains (20,4 ; 11,5-36,0) que celles qui ont fait une chute sans fracture.

Parmi les femmes qui sont tombées sur les mains, celles qui ont eu une fracture du poignet étaient plus grandes (odds ratio : 1,4 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,1-1,8 pour une augmentation d'une déviation standard) et avaient moins de chance d'avoir pu freiner la chute en attrapant ou en heurtant un objet (0,4 ; 0,2-0,7).

Parmi les femmes qui sont tombées sur la hanche ou la main, le risque de fracture était plus que doublé pour toute diminution de densité minérale osseuse égale à une déviation standard au niveau du site considéré. Ces résultats suggèrent que l'orientation de la chute détermine le type de fracture, tandis que la densité minérale osseuse et les facteurs qui augmentent ou diminuent la force d'impact de la chute déterminent la survenue ou non de la fracture. Une augmentation du risque de fracture du col du fémur en cas de chute sur la hanche ou le côté de la cuisse a également été retrouvée dans une étude réalisée au sein d'une population de personnes vivant en institution (Hayes et coll., 1993).

D'autres facteurs pourraient influencer le risque de traumatisme lors de chute. En particulier, l'obésité ou, plus spécifiquement, l'épaisseur du tissu adipeux entourant la hanche pourrait diminuer le risque de fracture du col du fémur en amortissant l'impact de la chute sur la hanche. Au sein des personnes faisant des chutes, le poids et l'index corporel sont inversement associés au risque de fracture du col du fémur (Nevitt et Cummings, 1993 ; Hayes et coll., 1993). Cependant, l'association disparaît lorsque l'on prend en compte la densité minérale osseuse (Nevitt et Cummings, 1993), ce qui suggère que l'obésité influence, essentiellement par son action sur la masse osseuse, le risque de traumatisme lié à la chute. Quant à l'utilisation de sédatifs avant la chute, elle ne semble pas associée au risque de fracture du col du fémur ou de fracture du poignet au sein

des personnes faisant des chutes (Nevitt et Cummings, 1993). Cependant, ces facteurs peuvent influencer le risque de fracture en augmentant le risque de chute.

Facteurs de l'environnement et autres facteurs liés aux circonstances de la chute

La majorité des chutes chez les personnes âgées ont lieu à l'intérieur de la maison et surviennent au cours d'activités habituelles, telles que marcher ou se lever d'une chaise (KIWG, 1987 ; Tinetti et Speechley, 1989 ; Hindmarsh et Estes, 1989). Une minorité de chutes (probablement autour de 5 %) sont liées à des activités clairement dangereuses telles que la pratique d'un sport ou le fait de monter sur une échelle (Tinetti et coll., 1988). Environ 10 % des chutes ont lieu dans les escaliers, le plus souvent à la descente. Dans 30 à 50 % des cas, un facteur de l'environnement est impliqué dans la chute (Tinetti et coll., 1988 ; Nevitt et coll., 1989 ; Sorock, 1985). Les facteurs les plus communément cités sont un objet traînant sur le sol, un mauvais éclairage, un sol glissant ou irrégulier, un tapis mal fixé, une marche, une chaise ou un lit trop bas. Cependant, la plupart des études ne permettent pas d'évaluer le risque de chute associé aux facteurs de l'environnement, car le niveau d'exposition des personnes ne faisant pas de chutes n'est pas connu.

Seules quelques études prospectives récentes ont recensé les dangers de l'habitat et ont ensuite comparé le niveau d'exposition des personnes faisant des chutes et de celles qui n'en font pas (Tinetti et coll., 1988 ; Nevitt et coll., 1989). Globalement, il n'existe pas d'association significative entre le nombre de dangers potentiels de l'habitat et le risque de chute. Cependant, le risque varie selon les pièces de la maison (Tinetti et coll., 1988). Il est possible que les sujets les plus à risque aient effectué des changements à l'intérieur de leur domicile de façon à améliorer les conditions de sécurité de certaines pièces et à limiter l'usage qu'ils font des autres pièces. Par ailleurs, si l'on considère non pas les facteurs *a priori* dangereux, mais les facteurs que le sujet lui-même juge gênants pour l'accomplissement des activités de la vie quotidienne (mauvais éclairage, sièges trop bas, rangements difficilement accessibles), l'association avec le risque de chute à l'intérieur du domicile est significative (odds ratio : 3,1 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,4-6,2) (Nevitt et coll., 1989).

Le rôle des facteurs de l'environnement et du type d'activité vis-à-vis du risque de traumatisme lors de chute a été étudié plus précisément dans deux études prospectives récentes, qui ont comparé les circonstances des chutes accompagnées d'une fracture ou d'une autre blessure grave à celles des chutes bénignes. Un des résultats les plus intéressants du point de vue

de la prévention est que le risque de traumatisme, et notamment le risque de fracture du col du fémur, est significativement augmenté en cas de chute sur sol dur (goudron, ciment, pierre, carreaux, parquet) (Nevitt et coll., 1989 ; Nevitt et Cummings, 1993).

Plusieurs types de chutes et de personnes faisant des chutes

La mise en évidence de nombreux facteurs de risque intrinsèques de chute pourrait conduire à penser que la chute est essentiellement un problème chez les sujets très âgés, en mauvaise santé et en mauvaise condition physique. Or, dans une étude prospective récente réalisée au sein d'une population de 466 sujets âgés actifs ne présentant aucune pathologie chronique majeure, environ 39 % des sujets ont fait une chute ou plus en un an de suivi (Vellas et coll., 1993). Dans une autre étude prospective récente, 336 sujets âgés issus d'un échantillon représentatif de la population âgée vivant au domicile ont été classés en trois groupes fonctionnels (fragile, vigoureux ou intermédiaire) à partir des intercorrélations observées entre facteurs socio-démographiques, médicaux, psychologiques et fonctionnels (Speechley et Tinetti, 1991). Comme on pouvait s'y attendre, les sujets « fragiles » ayant de multiples pathologies et déficiences ont en moyenne 86 ans tandis que les sujets « intermédiaires » et « vigoureux » ont respectivement 81 et 78 ans en moyenne. Le pourcentage le plus élevé de personnes faisant des chutes au cours d'une période d'un an a été observé dans le groupe « fragile » (52 %). Cependant, il est remarquable de noter que près de 20 % des sujets « vigoureux » ont également fait une chute durant l'année de suivi. De plus, le pourcentage de chutes accompagnées d'une blessure grave est significativement plus élevé parmi les sujets « vigoureux » (22 %) que parmi les sujets « fragiles » (6 %). En d'autres termes, bien que les sujets vigoureux aient moins tendance à faire des chutes, lorsqu'ils tombent, ils ont plus de chances de souffrir d'un traumatisme physique grave.

Quant aux circonstances de chutes décrites par les sujets, elles diffèrent selon les groupes. Les sujets physiquement plus fragiles tombent presque tous à leur domicile au cours d'activité de routine impliquant un faible déplacement du centre de gravité (par exemple, en marchant ou au cours d'activités courantes de la vie quotidienne). Les sujets les plus vigoureux ont plus tendance à faire une chute à l'extérieur de la maison, dans les escaliers, en présence d'un danger évident de l'environnement ou au cours d'activités impliquant un déplacement modéré ou important du centre de gravité (par exemple, en se levant, en se penchant en avant, en descendant une marche ou en pratiquant une activité sportive). Ces résultats soulignent l'importance du niveau d'activité vis-à-vis du risque de chute et de traumatisme.

Les sujets les plus vigoureux sont plus fréquemment exposés à des lieux ou des activités dangereuses de part leur plus grand niveau de capacités physiques et de mobilité. Chez ces sujets, l'augmentation du risque de traumatisme est liée non pas à une diminution des capacités de protection lors de chute, mais probablement à une plus grande force cinétique initiale de la chute. Il est également possible que les sujets plus fragiles qui font des chutes à répétition « apprennent » au cours du temps à tomber plus doucement (KIWG, 1987).

L'ensemble de ces observations suggèrent que la prévention des traumatismes liés aux chutes doit s'adresser à l'ensemble de la population âgée et tenir compte des circonstances les plus probables de chute qui varient selon l'âge, l'état de santé et le niveau de mobilité. Dans le cas des personnes âgées actives et en bonne santé, le défi consiste à trouver un juste équilibre entre la volonté de réduire au maximum les risques de chutes et la nécessité de préserver la mobilité et l'indépendance des individus, éléments essentiels de la qualité de vie.

Partant de l'hypothèse que les causes des chutes variaient selon l'âge, l'état de santé et le niveau de mobilité des sujets (KIWG, 1987), plusieurs investigateurs ont tenté de classifier les chutes en fonction du mécanisme probable de la chute, en particulier en fonction du rôle respectif des facteurs de l'environnement et des facteurs intrinsèques dans le déclenchement de la chute (Brocklehurst et coll., 1978 ; Morfitt, 1983). Le but était bien sûr d'obtenir des groupes plus homogènes d'un point de vue descriptif et d'augmenter les chances de détecter des facteurs de risque spécifiques de certains types de chutes. Cependant, aucun consensus n'a pu être atteint, probablement à cause des difficultés de standardisation des mesures des différents facteurs impliqués dans la chute et de l'absence de définitions opérationnelles claires des différents types de chutes. Récemment, une classification hiérarchique des chutes à trois niveaux a été proposée.

La première étape de cette classification consiste essentiellement à distinguer les cas où la personne faisant des chutes a mentionné un facteur intrinsèque (vertige, instabilité posturale, problème visuel ...) des cas où le sujet a mentionné seulement des facteurs extrinsèques (glissade, collision ...). Des subdivisions sont ensuite faites à l'intérieur de ces grandes catégories de chutes. La classification proposée a l'avantage d'être exhaustive, flexible et reproductible. Comme on pouvait s'y attendre, les chutes à caractère intrinsèque sont significativement plus fréquentes chez les sujets plus âgés. Cependant, la classification n'a pas encore été utilisée pour tenter de mettre en évidence différents profils de facteurs de risque selon le type de chute.

Les chutes sont très fréquentes chez les personnes âgées et ont souvent un impact considérable sur leur autonomie fonctionnelle et leur qualité de vie. Les chutes accompagnées de fractures ou autres blessures graves sont bien

sûr celles qui ont les conséquences les plus graves. De nouvelles études prospectives doivent être entreprises de façon à pouvoir comparer les chutes graves et les chutes bénignes, et identifier ainsi les facteurs qui augmentent le risque de traumatisme lors de chute. En particulier, il est important de mieux connaître les facteurs qui conditionnent les réflexes de protection lors de la chute et les capacités d'amortissement du choc.

Même en l'absence de blessure grave, les chutes peuvent avoir des conséquences fonctionnelles importantes. Les facteurs psycho-sociaux liés au vécu de la chute, en particulier la peur de tomber, jouent probablement un rôle important dans le pronostic des chutes. Cependant, la peur de tomber est prévalente même chez les sujets qui n'ont pas fait de chutes et pourrait traduire un sentiment général d'anxiété et d'incompétence fonctionnelle. Une meilleure compréhension de la signification et de l'origine de cette peur permettrait peut-être d'identifier précocement les sujets qui ont un risque élevé non seulement de chute, mais aussi de déclin fonctionnel prolongé après la chute, indépendamment de la sévérité des blessures.

Un point important sur lequel cliniciens et chercheurs s'accordent, mais qui n'a pas encore été suffisamment pris en compte dans les recherches épidémiologiques, est la variation des causes de chute selon l'âge, l'état de santé et le niveau d'activité des sujets. Il y aurait donc peut-être différents types de chutes correspondant à différents types de personnes faisant des chutes. Ceci est d'autant plus important à prendre en considération que, contrairement à ce que l'on pourrait croire, les chutes sont relativement fréquentes chez les sujets actifs et apparemment en bonne santé. De plus, chez ces sujets, le risque de traumatisme lié à une chute est particulièrement élevé, et les séquelles fonctionnelles et psychologiques ne sont pas rares. Un certain nombre de chercheurs ont tenté de définir différents types de chutes en fonction du mécanisme probable de la chute. Celui-ci est reconstitué à partir d'un interrogatoire des personnes faisant des chutes sur les « causes » présumées de ces dernières. Malgré les difficultés liées au caractère subjectif des informations recueillies, cette approche mérite très certainement d'être poursuivie, car elle permettra peut-être de mettre en évidence différents facteurs ou combinaisons de facteurs de risque selon le type de chute ou selon les caractéristiques des sujets.

BIBLIOGRAPHIE

BLAKE AJ, MORGAN K, BENDALL MJ et coll. Falls by elderly people at home : Prevalence and associated factors. *Age Ageing* 1988, 17 : 365-372

BROCKLEHURST JC, EXTRON-SMITH AN, LEMPET BARBER SM et coll. Fracture of the femur in old age : a two-centre study of associated clinical factors and the cause of the fall. *Age Ageing* 1978, 7 : 7-15

- CAMPBELL AJ, REINHEN J, ALLAN BC et coll. Falls in old age : a study of frequency and related clinical factors. *Age Ageing* 1981, **10** : 264-270
- CAMPBELL AJ, BORRIE MJ, SPEARS GF. Risk factors for falls in a community-based prospective study of people 70 years and older. *J Gerontol* 1989, **44** : 4112-4117
- CAMPBELL AJ, SPEARS GF, BORRIE MJ. Examination by logistic regression modelling of the variables which increase the relative risk of elderly women falling compared to elderly men. *J Clin Epidemiol* 1990, **43** : 1415-1420
- CUMMINGS SR, NEVITT MC, KIDD S. Forgetting falls. The limited accuracy of recall of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988, **36** : 613-616
- CUMMINGS SR. Are patients with hip fracture more osteoporotic ? *Am J Med* 1985, **78** : 487-494
- CUMMINGS SR, NEVITT MC. A hypothesis : the causes of hip fractures. *J Gerontol* 1989, **44** : M107-111
- GRYFE CI, AMIES A, ASHLEY MJ. A longitudinal study of falls in an elderly population : incidence and mortality. *Age Ageing* 1977 ; **6** : 201-210
- HAYES WC, MYERS ER, MORRIS JN et coll. Impact near the hip dominates fracture risk in elderly nursing home residents who fall. *Calcif Tissue Int* 1993, **52** : 192-198
- HINDMARSH JJ, ESTES EH. Falls in older persons. *Arch Int Med* 1989, **149** : 2217-2222
- KIWG : Kellogg International Work Group on the prevention of falls by the elderly. The prevention of falls in later life. *Dan Med Bull* 1987, **34** : 1-24
- MORFITT JM. Falls in old people at home : intrinsic versus environmental factors in causation. *Public Health* 1983, **97** : 115-120
- NEVITT MC, CUMMINGS SR, KIDD S, BLACK D. Risk factors for recurrent nonsyncopal falls : a prospective study. *JAMA* 1989, **261** : 2663-2668
- NEVITT MC, CUMMINGS SR, HUDES ES. Risk factors for injurious falls : a prospective study. *J Gerontol* 1991, **46** : M164-M170
- NEVITT MC, CUMMINGS SR. Type of fall and risk of hip and wrist fractures : The study of osteoporotic fractures. *JAMA* 1993, **41** : 1226-1234
- OVERSTALL PW. Prevention of falls in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1980, **28** : 481-484
- PERRY BC. Falls among the elderly living in high-rise apartments. *J Family Practice* 1982, **14** : 1069-1073
- PRUDHAM D, EVANS JG. Factors associated with falls in the elderly : a community falls. *Age Ageing* 1981, **10** : 141-146
- ROBBINS AS, RUBENSTEIN LZ, JOSEPHSON KR et coll. Predictors of falls among elderly people. *Arch Intern Med* 1989, **149** : 1628-1633
- RUBENSTEIN LZ, ROBBINS AS, SCHULMAN BL, ROSADO J, OSTERWEIL D, JOSEPHSON KR et coll. Falls and instability in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1988, **36** : 266-278
- SATTIN RW, LAMBERT H, CA DE VITO et coll. The incidence of fall injury events among the elderly in a defined population. *Am J Epidemiol* 1990, **131** : 1028-1037
- SOROCK GS. Falls among the elderly-epidemiology and prevention. *Am J Prev Med* 1988, **4** : 282-288
- SPEECHLEY M, TINETTI M. Falls and injuries in frail and vigorous community elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991, **39** : 46-56

SVENSSON ML, RUNDGREN A, LANDAHL S. Falls in 84- to 85-year-old people living at home. *Accid Anal Prev* 1992, **24** : 527-537

TINETTI ME, SPEECHLEY M, GINTER SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988, **319** : 1701-1707

TINETTI ME, SPEECHLEY M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 1989, **320** : 1055-1059

TINETTI ME, CLAUS E, LIU WL. Risk factors for fall-related injuries among community elderly : methodological issues. In : Vellas B, Toupet M, Rubestein L, Albarède JL, Christen Y (eds) *Falls, Balance and Gait Disorders in the Elderly*. Elsevier, Paris, 1992, 7-19

VELLAS BJ, BAUMGARTNER RN, ROMERO LJ, WAYNE SJ, GARRY PJ. Incidence and consequences of falls in free-living healthy elderly persons. *L'Année Gériatologique (Facts and Research in Gerontology)* 1993, **7** : 217-228

WINNER SJ, MORGEN CA, EVANS JG. Perimenopausal risk of falling and incidence of distal forearm fracture. *Br Med J* 1989, **298** : 1486-1488

8

Analyse économique de la prise en charge de l'ostéoporose

La bibliographie disponible pour documenter les dimensions économiques de l'ostéoporose et évaluer l'importance financière de cette pathologie est constituée de deux types d'études à visée descriptive : d'un côté, des études de coûts médicaux directs engendrés par l'ostéoporose portant sur l'ensemble d'un territoire national et donnant ainsi une photographie d'un problème de santé en développement rapide ; de l'autre, des études se limitant à la clientèle d'un service hospitalier, d'une région, donnant alors une vision plus micro-économique ou sectorielle de l'activité de production de soins engendrée par l'ostéoporose et ses complications les plus fréquentes. Il convient toutefois de ne pas séparer, de façon étanche, ces deux catégories d'études, certaines évaluations macro-économiques étant obtenues par une simple extrapolation de données recueillies à un niveau micro-économique.

Photographie macro-économique : un problème en extension

L'argument principal qui plaide en faveur d'une évaluation de l'impact financier de l'ostéoporose tient à la relation de celle-ci avec le vieillissement de la population et au poids de cette pathologie comme facteur de co-morbidité, deux phénomènes dont l'existence conjointe est susceptible d'influencer massivement les dépenses de santé dans les pays les plus développés dont la population vieillit (Norris, 1992 ; Avioli, 1988). Avioli souligne d'ailleurs, dès 1982, une relative convergence des données d'incidence de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur dans ces différents pays. Aussi, la liste exhaustive des pays dans lesquels une photographie macro-économique de l'ostéoporose a été menée est-elle longue, qu'il s'agisse des pays européens parmi lesquels la France (Levy, 1989), le Royaume-Uni (O'Cathain, 1994), la Grèce (Lyritis, 1992), le Portugal

(Lopes Vaz, 1993), ou de ceux d'Amérique du Nord (Wingate, 1984 ; Phillips, 1988 ; Avioli, 1992).

En France, le travail de Levy (1989) a permis de disposer d'une véritable évaluation des coûts de l'ostéoporose associée à une ménopause non traitée. L'incomplétude des données épidémiologiques disponibles impose cependant à l'auteur une approche relativement frustrante : l'ostéoporose y est assimilée aux fractures de l'extrémité supérieure du fémur, des vertèbres et des poignets des femmes de 50 ans et plus.

Pour les fractures vertébrales, le nombre de nouveaux cas annuels est estimé dans une fourchette comprise entre 40 et 65 000, sans même que soit précisée la source de cette estimation. Les estimations des incidences de fracture pour les deux autres sites (fémur, poignet) proviennent soit de données américaines, soit de statistiques de morbidité hospitalière, qui reflètent davantage le recours aux soins que l'incidence au sens épidémiologique du terme et souffrent de la faiblesse générale liée aux caractéristiques des clientèles des établissements étudiés, eu égard à l'impératif de leur représentativité de l'ensemble de la population.

L'incidence de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur a été calculée à partir de statistiques d'hospitalisation collectées, pour les premières, dans les CHU de l'AP-HP et, pour les secondes, lors d'une enquête sur les malades traités dans les hôpitaux généraux publics français au cours du premier trimestre 1985. Les hypothèses complémentaires suivantes ont été retenues :

- Le rapport du nombre de fractures de l'extrémité supérieure du fémur sur le nombre total d'admission en chirurgie est le même dans les CHU de Paris et les autres CHU.
- Ce rapport est identique dans les secteurs hospitaliers publics et privés.
- La part des fractures de l'extrémité supérieure du fémur observée, parmi les femmes de 45 ans et plus, par l'enquête dans les hôpitaux généraux peut être étendue à l'ensemble des fractures du fémur, quel que soit leur lieu de prise en charge médicale.

Cette démarche aboutit à estimer à 55 900 le nombre annuel de fractures de l'extrémité supérieure du fémur en France. Après redressement statistique par l'application des données d'incidence, par classe d'âge, calculée sur la population féminine des États-Unis, l'auteur aboutit à une estimation finale de 50 000 fractures.

Pour les fractures du poignet, l'extrapolation des données américaines est la seule méthode retenue et conduit à estimer à 35 000 cas l'incidence annuelle de cet événement dans la population des femmes françaises de 50 ans et plus.

La mesure des coûts souffre du même manque de données. Concernant la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, le coût direct total annuel

dans la population des femmes françaises de 45 ans et plus, en 1985, est estimé à 3,5 milliards de francs à partir des informations suivantes :

- Un coût médical direct moyen calculé à partir de l'observation de 31 cas de fractures du fémur admis dans un CHU parisien et suivis d'un séjour dans un établissement de moyen séjour. Il est ainsi estimé à 72 000 F (1987) et comprend une hospitalisation, en moyen séjour, d'une durée moyenne de 49 jours. Une étude complémentaire sur 16 patients conclut à une durée moyenne en établissement de moyen séjour de 113 jours, ce qui signifierait que le calcul précédent est sous-estimé (Etude LEGOS)
- Un coût moyen médical direct en établissement de court séjour de 39 500 F (LEGOS/ 44 100 F), calculé à partir des 2 514 cas admis, en 1986, dans les hôpitaux de l'Assistance Publique de Paris.
- Sur la base d'un prix de journée de 1 935 F, en 1986, et d'une durée moyenne de séjour, documentée par l'enquête en hôpital général public, de 25,3 jours pour les femmes de 45 ans et plus, le coût moyen direct en établissement de court séjour serait de 49 000 F.
- Après observation de 25 cas hospitalisés dans un établissement de court séjour du secteur privé, le coût serait cette fois de l'ordre de 25 000 F.

S'agissant des fractures du poignet, tous les coûts médicaux directs associés à cette complication sont des coûts de médecine ambulatoire. Sous l'hypothèse que ces fractures sont soignées dans un établissement de soins privé spécialisé dans la chirurgie de la main, le coût moyen pourrait être estimé à 5 740 F, soit un coût total de 201 millions de francs. Ces calculs établissent ainsi qu'au total, le coût médical direct des fractures du fémur et du poignet serait chaque année, en France, de 3 730 millions de francs (1985).

L'importance d'un enregistrement systématique de données médicalisées décrivant l'utilisation réelle du système de soins est parfaitement illustrée par l'évaluation financière de Phillips (1988) aux États-Unis. Toutes les utilisations du système de santé américain par les femmes de 45 ans et plus ont pu être repérées et chacune associée à un diagnostic principal conformément à la CIM-9ème révision. Ces diagnostics ont ensuite été étudiés par un groupe d'experts qui a attribué à chacun une note comprise entre 0 et 100 traduisant la part du diagnostic attribuable à l'ostéoporose. Cette note a été différenciée en fonction de l'âge de la patiente.

En ce qui concerne les hospitalisations aux États-Unis, toutes sont inscrites dans un Diagnosis Related Group (DRG), ce qui permet d'identifier la cause médicale première du séjour. Dans l'étude, une hospitalisation a été considérée comme associée à l'ostéoporose si le diagnostic porté sur le patient et le DRG de son hospitalisation étaient associés ou appropriés à l'ostéoporose. Le nombre d'hospitalisations par diagnostic et par âge retenu dans la mesure des coûts a été obtenu en pondérant le nombre total d'hospitalisations pour un diagnostic et un âge donné, par la valeur de la part attribuable

donnée par le groupe d'experts. Pour tenir compte des surcoûts induits par l'ostéoporose lorsque le diagnostic ou le DRG n'était pas principalement associé à cette condition, l'ostéoporose a été considérée comme un facteur contributif si au moins un des sept diagnostics portés pour chaque hospitalisation pouvait être associé à l'ostéoporose. L'allongement de la durée de séjour induit par l'existence d'une ostéoporose a été estimé en comparant des durées de séjour pour le même diagnostic et la même classe d'âge selon qu'ils étaient ou non associés à une ostéoporose.

La même démarche a été appliquée aux soins délivrés lors de séjours dans les établissements de moyen séjour et aux soins ambulatoires. Les conclusions sont alors que le nombre d'hospitalisations en court séjour concernant des femmes de 45 ans et plus, avec pour cause première l'ostéoporose, a été supérieur à 321 000, en 1985, et que la durée moyenne de ces séjours était de 11,8 jours. Pour ces mêmes femmes, le nombre de séjours où l'ostéoporose était une cause associée était de l'ordre de 170 000 et celle-ci a induit un accroissement de la durée moyenne du séjour de 1,7 jours. En moyen séjour, le nombre d'hospitalisations était de 83 263 avec une durée moyenne de 11,9 jours. Le coût total annuel de prise en charge de l'ostéoporose est alors de 5 155 millions de dollars (51 % étant générés à l'hôpital).

Analyses micro-économiques ou sectorielles

L'article de Luthje (1982) portant sur des données anciennes (1970, 1980) relatives à des patients (53 et 136) de plus de 15 ans traités pour fracture proximale du fémur dans une province de Finlande, est un texte très court et peu informatif.

Le texte de Treve (1985) exploite des données de 1982 concernant 50 patients (mais 41 atteints d'ostéoporose avec biopsie osseuse) hospitalisés au cours d'une année dans un service de rhumatologie d'une clinique de Limoges. Cet article montre que la durée moyenne de séjour (DMS) était pour l'ensemble des patients du service de 10,5 jours et de 15,5 jours lorsqu'il s'agissait de patients ostéoporotiques. Les auteurs insistent sur l'importance des coûts de transport en ambulance ou taxi.

En région Aquitaine, une enquête épidémiologique sur les accidents et intoxications graves a pu apprécier, pour 1986, le retentissement sur le devenir des personnes d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur et le coût de ces fractures (Emeriau et coll., 1991). Elle souligne qu'un an après la fracture, les capacités physiques de plus d'un survivant sur deux étaient limitées. Le coût total du traitement chirurgical et de la prise en charge postopératoire de ces fractures chez les personnes âgées s'établissait aux environs de 4 milliards de francs en Aquitaine pour 1989.

Les données relatives à 218 patients de 70 ans et plus, admis dans un service hospitalier public suisse pour fractures proximales du fémur, ont été analysées par de Roguin en 1988. La DMS était de 60 jours et variait non pas en fonction du type de fracture, mais en fonction du type de traitement. Les auteurs montraient également que les séjours de plus longue durée (plus de 72 jours) étaient dus aux difficultés de placement des malades et non aux exigences de la prise en charge médicale. O' Cathain (1994) analyse quant à lui des modalités alternatives de soins post-chirurgicaux, à partir d'une expérience anglaise de retour précoce des patients à leur domicile après hospitalisation pour fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Dans l'ensemble de ces études, l'ostéoporose est donc considérée comme un facteur de risque qui se concrétise sous la forme d'un événement (la fracture de l'extrémité supérieure du fémur de la femme ménopausée, en général) générateur de consommations de soins, dont le financement est celui communément admis pour la santé (Avioli, 1988).

Évaluation économique du traitement ou du dépistage de l'ostéoporose : un exercice obligé

Dans sa quasi-totalité, l'application de méthodes d'évaluation économique a été menée par des équipes anglo-saxonnes et plus particulièrement celle de Weinstein (Harvard School of Public Health, Boston), afin de comparer différentes modalités (groupe(s) de population, durée, type d'hormonothérapie, classe d'âge, critères cliniques, valeur-seuil de densité osseuse ...) de traitement ou de dépistage (Johannesson et Jönsson, 1993). Ces comparaisons ont concerné à la fois les coûts (coûts directs et indirects du traitement, de ses effets indésirables et éventuellement du dépistage ...), et les conséquences (modification de la morbidité et de la mortalité associées aux fractures de l'extrémité supérieure du fémur, du poignet ou des vertèbres, aux maladies cardio-vasculaires et cancers du sein ou de l'endomètre, coûts médicaux directs et indirects évités ...) de différentes stratégies médicales, selon le degré de connaissances biologiques et épidémiologiques acquis et les transformations des techniques de dépistage et de traitement.

Une analyse plus fine de la littérature économique montre que les méthodes du calcul économique ont été mobilisées pour traiter deux interrogations du corps médical et des épidémiologistes :

- Quels sont les groupes de femmes dont la ménopause devrait être médicalisée et qui minimisent les coûts d'une telle politique de santé ? La discussion de l'extension de cette démarche thérapeutique à des populations plus vastes s'accompagne généralement d'une interrogation sur la durée de cette médicalisation.

- Comment sélectionner les populations-cibles d'une politique de prévention de l'ostéoporose ? En effet, l'introduction de la technique d'ostéodensitométrie et les progrès des connaissances épidémiologiques conduisent à abandonner la recherche de signes cliniques discriminants et à modéliser plus finement le devenir des populations-cibles.

Méthodes de calcul économique

L'évaluation économique appliquée au domaine de la santé se décline généralement selon trois modèles méthodologiques aux domaines de pertinence spécifiques.

L'analyse coût-efficacité a pour objectif de déterminer l'action qui, dans un ensemble d'actions possibles, permet d'atteindre au moindre coût un objectif d'efficacité médicale fixé de manière exogène à l'analyse économique, ou, à l'inverse, de maximiser l'efficacité médicale compte tenu d'une contrainte budgétaire fixée a priori. Il n'y a pas, dans le cadre strict de l'analyse coût-efficacité, de dépassement du caractère physique et unique de la mesure des conséquences. Cette méthode permet de classer différentes stratégies par ordre de ratio décroissant, de comparer les ratios coût-efficacité d'interventions médicales dans des contextes pathologiques différenciés sans permettre de conclure pour autant quant à la justification économique, du point de vue de l'intérêt collectif, de telle ou telle action classée comme la plus coût-efficace. Cherchant à montrer sous quelles conditions il est possible d'obtenir un gain en espérance de vie au moindre coût, Torgeson et Reid (1993) argumentent que si les ressources sont limitées, ce sont les femmes qui retireront du traitement les plus grands avantages qui doivent être retenues en priorité. L'analyse coût-efficacité est d'ailleurs la méthodologie systématiquement retenue dans les études de référence, quels que soient le contexte et la date de l'évaluation économique. Le traitement ou la prévention sont supposés produire des gains en espérance de vie, Weinstein (1980) étant le seul auteur à considérer que le traitement hormonal de la ménopause n'a pas pour objectif d'allonger la durée de vie des patientes ménopausées. D'un côté, traitements et prévention engendrent des coûts de mise en œuvre et, de l'autre, ils produisent des économies du fait de la réduction du nombre de pathologies prises en charge, pour l'essentiel les fractures de l'extrémité supérieure du fémur (et parfois du poignet). L'hypothèse d'une réduction de l'incidence des maladies cardio-vasculaires n'est retenue que relativement récemment, d'abord dans le cadre d'analyse de sensibilité (Tosteson et coll., 1990), puis de façon centrale (Cheung et Wren, 1992).

Mais le caractère potentiellement iatrogène d'une médicalisation de la ménopause ou d'une prévention de l'ostéoporose impose au calcul économique d'intégrer dans la mesure de son efficacité non seulement la réduction de l'incidence des fractures et des signes cliniques, mais aussi, la plu-

part du temps, la probabilité d'un accroissement de l'incidence de certains types de cancer. Le calcul se complique puisqu'il va s'agir d'analyser des choix en univers incertain. Ce qu'Utian (1978) considérait comme la conséquence d'une insuffisance des connaissances est en réalité une caractéristique permanente des évaluations économiques de la ménopause et/ou de l'ostéoporose. Il faut donc faire des hypothèses sur les effets cliniques et iatrogènes des politiques préventives que l'on souhaite évaluer et de plus en plus souvent, en simuler les conséquences par l'intermédiaire d'une modélisation, de type markovien ou non.

Les travaux économiques ont alors pour objectif de contribuer à la définition d'une politique de santé impliquant notamment un arbitrage entre des risques individuels (et collectifs) de nature différente et la prise en compte des préférences des agents économiques (femmes, corps médical, pouvoirs publics ...) pour le présent. L'analyse coût-efficacité est rapidement jugée et, à juste titre, inadaptée pour résoudre un tel arbitrage, puisque les notions de préférence individuelle, perception subjective et qualité de vie ne peuvent y trouver leurs places légitimes. Paradoxalement, la réponse méthodologique des économistes a consisté à :

- élargir la notion d'efficacité, en pondérant ses différentes composantes par des coefficients le plus souvent fixés arbitrairement et sensés corriger les années de vie par leur qualité ;
- actualiser coûts et conséquences à un taux dont l'impact sur les choix individuels et collectifs est mesuré lors d'analyses de sensibilité ;
- conduire des analyses coût-utilité.

L'analyse coût-utilité permet d'intégrer dans la démarche d'évaluation la valeur qu'accordent les individus à telle ou telle conséquence de l'action. Cette méthode compare, pour chaque stratégie, son coût au nombre d'années de vie qu'elle permet de gagner après « correction » (ou ajustement) de ces années de vie par leur qualité (QALY). De manière générale, elle repose sur l'emploi d'un système descriptif d'états de santé associé à un système de valorisation, c'est-à-dire un index générique de qualité de vie pondéré d'utilité. Un tel index, combiné à des informations quant à la durée de survie dans les états de santé définis par la classification, vise à intégrer les préférences des individus dans la mesure des conséquences d'une stratégie thérapeutique ou préventive, conformément à la méthodologie d'analyse coût-utilité. Dans les modèles les plus frustrés, cette « correction » s'opère par le biais de simples coefficients de pondération (Weinstein, 1980 ; Tosteson et coll., 1990 ; Cheung et Wren, 1992).

Le coût par année de vie gagnée corrigée de la qualité est obtenu en rapportant la différence entre les coûts médicaux directs et indirects (effets indésirables et complications) du traitement et les coûts médicaux directs évités par la diminution du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur et du poignet à l'accroissement de l'espérance de vie corrigée de sa

qualité (Weinstein, 1980 ; Tosteson et coll., 1990 ; Cheung et Wren, 1992).

Qu'il s'agisse de l'analyse coût-efficacité ou de l'analyse coût-utilité, elles ne permettent pas de déterminer le montant de ressources au-delà duquel consacrer davantage à telle action devient socialement injustifié. En d'autres termes, pour définir l'action optimale, il faut mettre en regard du coût des ressources allouées une évaluation monétaire de ses conséquences (avantages), selon le principe de l'analyse coût-bénéfice. Sera considérée comme optimale l'action qui maximisera la différence (surplus social net) entre les deux grandeurs monétaires. Cette optimisation n'est menée dans aucune des évaluations recensées, l'analyse coût-avantage se limitant à une comparaison des coûts médicaux évités aux coûts de traitement (et de dépistage) (Tosteson et coll., 1990, Weinstein, 1980) et au calcul de coûts marginaux (Tosteson et coll., 1990).

Médicalisation de la ménopause à partir de critères cliniques

Médicalisation de petits groupes

L'une des plus anciennes analyses économiques de la prévention de l'ostéoporose (Weinstein, 1980) porte sur la comparaison des coûts induits et des différents effets d'un traitement par œstrogène administré à trois groupes de femmes ménopausées. Le premier groupe réunit des femmes ayant éprouvé les symptômes classiques de la ménopause et traitées pendant 10 ans, à partir de 50 ans. Le second groupe rassemble des femmes ayant présenté des signes cliniques d'ostéoporose (tassements vertébraux) dans les 10 ans suivant leur ménopause et traitées pendant 15 ans, de 55 à 70 ans. Le troisième groupe est composé de femmes totalement asymptomatiques et ayant reçu le traitement, à titre préventif, pendant 15 ans à partir de 50 ans.

La comparaison des effets du traitement est effectuée sur 4 plans : l'impact mesurable sur l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur et du poignet, les éventuels effets iatrogènes en termes de cancers de l'endomètre et de maladies de la vésicule biliaire, les effets indésirables (saignements utérins) et les modifications de la qualité de vie. Un taux identique (5 %) a été retenu pour actualiser les coûts et les diverses conséquences. Les ratios coût-efficacité calculés dans ces trois groupes ne sont positifs que dans le groupe des femmes ostéoporotiques (ou hystérectomisées) puisque les gains en espérance de vie sont négatifs pour les deux autres groupes. Le coût par année de vie corrigée de la qualité est de 7 420 dollars américains (1979) dans le premier groupe, de 5 460 pour le second, les chiffres étant plus faibles lorsque, dans ces deux populations,

on se limite aux femmes hystérectomisées. Lorsque l'impact subjectif de l'arrêt des symptômes est exclu de l'analyse, la différence entre coûts médicaux directs évités et coûts de traitement est de 33 dollars par patiente ménopausée souffrant des symptômes de la ménopause, de 68 dollars par patiente ostéoporotique et seulement de 7 dollars pour les patientes asymptomatiques.

En comparant la consommation des soins, l'espérance de vie et les QALY des femmes de 50 ans avec hormonothérapie à celles des femmes sans traitement, Cheung et Wren (1992) montrent, comme Weinstein en 1980, que l'amélioration de l'espérance de vie corrigée par la qualité des femmes traitées est largement attribuable à la diminution des symptômes de la ménopause. Les coûts par QALY (après actualisation des coûts au taux de 5 %) vont de 10 000 dollars australiens (en 1988) pour l'œstrogénothérapie des femmes ménopausées, symptomatiques et non hystérectomisées, traitées pendant 15 ans à partir de l'âge de 50 ans, sous l'hypothèse d'une réduction du risque de maladies cardio-vasculaires de 50 %, à plus de 1 million de dollars (pour l'œstrogénothérapie des femmes ménopausées, non symptomatiques et hystérectomisées, traitées pendant 5 ans à partir de l'âge de 50 ans, sous l'hypothèse d'une réduction du risque de maladies cardio-vasculaires de 25 %). Les ratios coût par QALY sont d'autant meilleurs que la durée du traitement s'allonge, que les symptômes de la ménopause sont présents et que les effets indésirables de la progestérone sont faibles. Il apparaît donc plus coût-efficace de traiter les femmes symptomatiques.

Conditions d'un élargissement de la population

Une analyse coût-efficacité d'un traitement par œstrogène seul versus une association œstrogène-progestérone, chez des femmes ménopausées et sous trois hypothèses de durée de traitement (5, 10, 15 ans) a été publiée par Weinstein et Schiff, en 1983, et montre une différence de coût (non actualisé) en faveur du traitement par association et une réduction de l'espérance de vie des femmes traitées par œstrogène seul, quelles que soient les durées étudiées. Cette réduction est également vraie, mais plus faible que précédemment, pour le traitement associé lorsque la durée de traitement est inférieure à 15 ans. De tels résultats sont cependant à la limite de la significativité puisqu'une œstrogénothérapie pendant 5 ans réduit l'espérance de vie d'une femme de 50 ans de 13 jours et qu'un traitement associé poursuivi pendant 15 ans augmente l'espérance de vie de moins d'un mois. Une étude plus récente de Tosteson (1990) qui, pour l'essentiel, consiste en l'actualisation de la précédente, montre que l'œstrogénothérapie pendant 5 ans augmente l'espérance de vie d'une femme de 50 ans de 22 jours et qu'un traitement associé poursuivi pendant 15 ans augmente l'espérance de vie de trois mois.

L'introduction de la notion de qualité de vie modifie les résultats de Weinstein et Schiff (1983) et l'actualisation de 1990 : une œstrogénothérapie pendant 5 ans permet un allongement de l'espérance de vie ainsi corrigée de 2 jours (55 jours en 1990) et de 7 jours (70 jours en 1990) s'il s'agit d'un traitement associé. Ces 7 jours (70 en 1990) deviennent 71 (196 en 1990) si la durée est triplée. De telles analyses renforcent l'hypothèse du caractère moins coûteux et plus efficace de l'association œstrogène-progestérone à qualité de vie identique, tout en soulignant la dépendance de tels calculs aux hypothèses d'efficacité retenues.

Prévention de l'ostéoporose

La perspective d'une prévention de l'ostéoporose renouvelle en partie l'interrogation du corps médical à l'économiste. Pour prévenir l'ostéoporose, faut-il maintenir un traitement hormonal des femmes ménopausées souffrant de ses symptômes, le prescrire systématiquement ou dépister sur signes cliniques ou autres (grâce à la disponibilité des techniques d'ostéodensitométrie) ? En d'autres termes, doit-on introduire un critère de sélectivité des populations-cibles du traitement et/ou de la prévention alors que l'efficacité de telles stratégies médicales n'est pas établie avec certitude ?

La décision d'une hormonothérapie dans une perspective préventive suppose toujours qu'un arbitrage soit effectué par les individus et/ou la collectivité entre la réduction du risque d'ostéoporose et peut-être de maladies cardio-vasculaires d'une part, et la possibilité d'un surcroît de risque de cancer, et d'autres effets indésirables d'autre part. Cet arbitrage complexe conduit d'ailleurs certains professionnels (Delva MD, 1993) à recommander de ne réserver qu'aux seules femmes à plus faible densité osseuse une hormonothérapie qui n'aurait qu'une visée préventive de l'ostéoporose.

Sélection des populations sur facteurs de risque cliniques

L'hypothèse d'une prévention efficace et peu coûteuse de l'ostéoporose par la sélection dans la population féminine de groupes particuliers présentant des facteurs de risque clinique est indirectement documentée par les travaux de Weinstein (1980) et de Cheung et Wren (1992). Mais la prévention de l'ostéoporose ne suffit pas, à elle seule, à conclure, puisque ces deux études montrent comment l'amélioration de l'espérance de vie corrigée par la qualité de la vie des femmes traitées est largement attribuable à la diminution de la symptomatologie de la ménopause. Pour Cheung et Wren (1992), seule la levée de l'incertitude sur l'ampleur de la réduction du risque de maladies cardiaques selon la durée de traitement permettrait d'étendre la conclusion précédente aux femmes asymptomatiques. Le manque d'arguments économiques en faveur d'une sélection sur des caractéristiques

téristiques cliniques est d'ailleurs contingent de la faiblesse de l'efficacité d'une telle pratique démontrée par l'épidémiologie (Torgerson et Reid, 1993).

Apport de l'ostéodensitométrie

Clarck et Schuttinga (1992) documentent de façon plus spécifique les coûts induits par un dépistage par ostéodensitométrie de toutes les femmes américaines de 50 ans, suivi d'un traitement durant 15 ans des femmes dont la densité minérale osseuse (DMO) est $< 0,85$ ou comprise entre $0,85$ et 1 g/cm^2 , ainsi que les coûts de prise en charge évités du fait de la réduction de la prévalence des fractures. Ces coûts sont calculés sur l'ensemble de la durée de vie des femmes dépistées et actualisés à un taux de 6 %. Les auteurs font l'hypothèse que 90 % des femmes dont la DMO est $< 0,85$ observeront leur traitement. Ce pourcentage est ramené à 70 % pour les femmes dont la DMO est comprise entre $0,85$ et 1 . Dans ces conditions, ils montrent que la mise en œuvre d'une telle stratégie médicale sur une cohorte de 100 000 femmes américaines âgées de 50 ans, en 1988, permettrait une réduction des coûts pour le système de santé de 5,1 millions de dollars, les coûts du dépistage étant estimés à 15 millions de dollars et ceux du traitement à 42,9. Aucune autre conséquence de cette politique de prévention n'est chiffrée, à la différence d'une étude légèrement plus ancienne de Tosteson et coll. (1990).

Ces auteurs ont repris ici l'approche de Weinstein (1980) en intégrant l'apport de l'ostéodensitométrie à la définition de sous-groupes de population à risque différencié d'ostéoporose, et l'association thérapeutique œstrogène-progestérone. Tosteson et coll. (1990) discutent l'intérêt d'une restriction d'un traitement (associant œstrogène et progestérone) aux femmes à faible densité osseuse et l'incidence du choix d'une valeur-seuil de DMO ($0,8$; $0,9$; $1,0$; $1,1 \text{ g/cm}^2$) en retenant comme indicateurs de résultat les coûts moyens et marginaux par année de vie gagnée par la réduction du nombre de fractures de l'extrémité supérieure du fémur (corrigés ou non de leur qualité et actualisés au taux de 5 %), admettant ainsi la densité de la masse osseuse comme facteur explicatif principal de la fracture et la qualité de la valeur prédictive de l'ostéodensitométrie comme bien établie pour ce risque. Ils montrent alors qu'une valeur-seuil de $0,9 \text{ g/cm}^2$ minimise le coût moyen par année de vie gagnée (11 700 dollars américains (1987), que le rendement de l'accroissement de la valeur-seuil de la DMO en-deçà de laquelle le traitement est proposé est décroissant (le coût moyen par année de vie gagnée est de 22 100 dollars (1987) pour une valeur-seuil de $1,0$, de 94 900 pour $1,1$ et de 349 000 si le traitement est systématique), que l'efficacité est maximale lorsque le traitement est systématique, et que les indicateurs de résultats sont sensibles aux hypothèses d'accroissement du risque de cancer (notamment lorsque la

sélection des populations traitées devient plus lâche), de diminution du risque de maladies cardio-vasculaires et de durée du traitement.

La proportionnalité du coût par année de vie gagnée à la valeur du taux d'observance du traitement est également soulignée. La prise en compte de la qualité de vie entraîne une réduction importante de la valeur du coût marginal par année de vie gagnée corrigée de la qualité mais respecte l'ordre de classement des stratégies obtenues par l'analyse coût-utilité (le coût moyen par QALY est de 4 200 dollars en 1987) pour une valeur-seuil de 0,9, de 8 600 dollars pour 1,0, de 37 800 dollars pour 1,1 et de 144 000 dollars si le traitement est systématique).

Renforcement de la modélisation

L'analyse économique, qui intervient souvent en dernière instance, est confrontée à toutes les incertitudes que la recherche fondamentale et les pratiques cliniques font ressortir sur l'efficacité des traitements et le devenir des femmes souffrant d'ostéoporose. L'intérêt de la modélisation par rapport aux analyses coût-bénéfice et coût-efficacité réside dans le fait que le choix des hypothèses qui permet de réduire l'incertitude est généralement mieux explicité, ce qui en rend la discussion plus aisée.

Modèles markoviens

Le principe du modèle consiste à prendre une cohorte de femmes et à définir :

- un certain nombre d'états de santé (bonne santé, dépendance, décès) et d'événements de santé qui peuvent ou non se produire (fracture de l'extrémité supérieure du fémur, fracture vertébrale, fracture de l'avant-bras...);
- les conséquences des différentes interventions qui seront effectuées, interventions actives sous forme de traitement ou de prévention ou absence d'intervention, ce qui correspond au fait que les femmes verront leur état de santé modifié par les événements précédents (installation ou non dans un état de dépendance, avec ou sans soins à domicile, séjour en maison de retraite);
- le coût des différentes interventions ou des différents changements d'état. Chaque intervention doit évidemment être « normée », de façon à pouvoir en définir le coût économique.

Ainsi sont définis une série d'états de santé (une femme ayant eu une fracture vertébrale et vivant en maison de retraite, une femme ayant connu une fracture de l'extrémité supérieure du fémur mais vivant à domicile ...). A cela, on peut associer des probabilités d'être dans chacun de ces états et des probabilités de passage d'un état à un autre. Les probabilités sont définies en tenant compte des études disponibles, c'est-à-dire de différentes sources de données, communications d'experts ou conférences de consensus.

L'échantillon initial est réparti entre ces différents états en fonction des probabilités initiales, et à la fin de la période, il est à nouveau réparti entre les différents états en fonction des probabilités de passage d'un état à un autre. On retient en général un cycle d'un an pour effectuer le passage d'un état à un autre.

Une des caractéristiques des processus de Markov est que l'état actuel d'un patient est suffisant pour prédire les événements futurs et que deux patients dans le même état ne peuvent être distingués l'un de l'autre. Tous les patients dans le même état au temps i ont le même pronostic pour la période j , quel que soit l'itinéraire qu'ils ont connu pour parvenir en i .

Le résultat est un arbre de décision qui définit, pour les différentes années où l'on étudie la population initiale jusqu'au décès de l'ensemble de la cohorte, une série de trajectoires possibles auxquelles sont associés des probabilités et des coûts.

Le modèle de Christichilles (1991) prend en compte trois événements fracturaires (extrémité supérieure du fémur, vertèbres et poignet) et vingt-deux états de santé, selon qu'il y a ou non une nouvelle fracture, et que la personne âgée décède, devient dépendante ou non (à la suite de la fracture ou sans lien avec la fracture), reste à domicile ou va en maison de retraite. On définit ainsi un état fonctionnel pré-et postfracturaire. Le suivi d'une cohorte de 10 000 femmes de 50 ans permet d'affirmer que les fractures récurrentes de l'extrémité supérieure du fémur sont au nombre de 13,7 %, celles du poignet de 9,5 % et, en matière de tassements vertébraux, la récurrence atteint 24,8 %. Dix pour cent environ des femmes victimes d'une fracture du fémur deviendront dépendantes, contre 4,2 % pour les fractures vertébrales.

A partir des simulations précédentes, le modèle de Christichilles (1994) va permettre une estimation des coûts. Des coûts de court terme sont associés à l'événement fracturaire au cours de la première année qui suit la fracture. Les états postfracturaires de long terme (réhabilitation, décès, nouvelle fracture, dépendance sans rapport avec la fracture, ou dépendance à la suite de la fracture) engendrent des coûts dans un certain nombre de cas et avec des probabilités différentes si des soins à domicile ou un placement en maison de retraite sont nécessaires.

Le modèle de Van Der Loos, de même inspiration, se fonde sur une cohorte de 100 000 femmes en période de post-ménopause. Il se différencie par le choix des événements qui peuvent se produire pour les femmes de la cohorte : rester dans le même état de santé, avoir ou non un cancer de l'endomètre ou du sein, se fracturer ou non le fémur, rester à domicile ou aller en institution. Une possibilité d'intervention préventive existe par hormonothérapie sur 15 ans ou sur toute l'existence post ménopausique restante, avec une observance du traitement de 100 %. Des coûts

standards pour l'hormonothérapie, la prothèse de hanche, les soins à domicile et en institutions sont retenus.

Cette modélisation permet de connaître pour deux scénarios (traitement durant 15 ans à partir de 50 ans et traitement à vie à partir de 50 ans) le nombre de fractures évitées, l'espérance de vie gagnée, et le coût de l'intervention par rapport à un scénario de non intervention. Quinze ans de traitement permettent d'éviter 15 % des coûts hospitaliers, 10 % du coût des soins à domicile et 2 % des coûts en institutions.

L'intérêt des modèles markoviens réside dans le fait qu'il est possible d'introduire, à chaque phase de l'analyse, les conséquences de ce qui a été subi comme événement de santé ou choisi comme type d'intervention dans la période antérieure et, en même temps, de construire des scénarios comparatifs de long terme.

Modèles non markoviens

Ross (1988) définit le coût total de l'ostéoporose comme la somme du coût des soins médicaux et des pertes de salaires en cas de fractures (coûts directs), à laquelle il faut ajouter le coût du dépistage et celui du traitement œstrogénique. Chacun des éléments du coût total est modélisé séparément. On suppose par ailleurs que les coûts sont proportionnels à la fréquence des fractures dans la population, que la diminution de la densité osseuse est la cause principale du risque fracturaire et que la prévention est efficace, c'est-à-dire que le traitement permet de réduire la perte osseuse. Le principe du modèle consiste à se donner une représentation mathématique de la perte osseuse et à y associer un risque fracturaire et une efficacité des traitements préventifs.

Extension de l'analyse économique

La démarche d'évaluation économique, comme on vient de l'examiner, s'inscrit dans une voie étroite où l'ostéoporose est analysée uniquement dans sa dimension médicale, comme une maladie qui a des conséquences médicales, appelle des soins et une prévention de type médical.

De nombreux auteurs se sont appliqués à élargir cette perspective :

- en étudiant de façon plus approfondie le comportement du sujet atteint d'ostéoporose,
- soit en analysant le comportement des autres acteurs concernés par le traitement de l'ostéoporose (médecins, gestionnaires du système de santé, industriels de la pharmacie),

sivement les soins médicaux dont bénéficient les personnes atteintes d'ostéoporose mais tous les soins et toute l'action médico-sociale (prises en charge et prévention) dont fait l'objet la population âgée dépendante en raison des conséquences de l'ostéoporose.

Cette extension de l'évaluation économique, encore très embryonnaire, ouvre des perspectives d'études intéressantes, mais accroît également les difficultés du calcul économique en se situant dans un champ plus vaste et en multipliant le nombre des acteurs impliqués.

Nous aborderons principalement dans cette partie les articles de nature économique et passerons rapidement sur la littérature sociologique relative aux comportements des personnes souffrant d'ostéoporose, comme par exemple l'étude de Roberto et Mc Graw (1991) sur l'auto-perception des femmes âgées ostéoporotiques ou le récit de la vie quotidienne d'une femme ostéoporotique et de la succession d'épisodes médicaux complexes que nous livre Perry (1988).

Rationalité individuelle et modèles de décision

Différents travaux de recherche économiques s'organisent autour de l'approfondissement de l'analyse des comportements individuels des personnes atteintes d'ostéoporose. Un axe micro-économique est progressivement en train de se constituer en tentant de modéliser ces comportements. Pour construire un modèle opérationnel, les travaux économiques doivent retenir un nombre limité de variables pertinentes et intégrer les résultats les plus importants des études sociologiques disponibles.

Deux thèmes sont particulièrement étudiés, celui de la propension des femmes ménopausées à observer le traitement œstrogénique (en anglais : *compliance*) et celui de la qualité de vie.

Observance de la thérapie hormonale

Kaufert (1994) se situe dans le cadre d'une réflexion méthodologique sur l'articulation des différentes sciences sociales pour définir un profil de la femme ménopausée. Elle s'interroge pour savoir si la non-observance du traitement œstrogénique a pour cause l'ignorance des femmes traitées et pourrait être corrigée par une meilleure éducation sanitaire et préfère considérer qu'elle est la conséquence d'un choix rationnel où le coût global de la thérapie hormonale est rapporté à d'autres priorités économiques, choix rationnel qui mériterait d'être modélisé précisément.

La question de l'observance est souvent occultée ou traitée comme une variable exogène au modèle de calcul économique. La non-observance conduit à procéder à des analyses de sensibilité des hypothèses retenues sur les conclusions. Cette sensibilité peut se révéler importante, compte

tenu des variations qu'elle introduit dans les coûts par année de vie gagnée par exemple (Tosteson et coll., 1994).

Usage de la variable qualité de vie

La variable « qualité de vie » fait l'objet d'usages divers. Selon l'interprétation de Lauper (1992), l'émergence de ce concept répondrait au désir d'un nombre croissant d'agents de devenir acteurs de leur propre santé, dans un contexte conflictuel où les données épidémiologiques ont profondément changé et le pouvoir des médecins diminué.

La qualité de vie peut servir d'indicateur de résultat dans l'évaluation d'une stratégie préventive. Hillner et coll. (1986) simulent, à partir d'un modèle de Markov, les risques de fractures, de cancer, de dépendance et de mortalité cardiaque pour une population non traitée avec des œstrogènes et pour une population traitée de plus de 50 ans. Pour cette dernière, le gain en années de vie ajustées par la qualité est de 0,67.

Thevenon et coll. (1994) montre, à partir d'un échantillon de 72 patientes souffrant de tassements vertébraux et en utilisant l'indicateur de santé de Nottingham, que la dégradation de leur qualité de vie n'a pas de relation avec le nombre de leurs tassements ni avec la durée de la maladie. La conclusion est un plaidoyer pour une prise en charge globale, et pas exclusivement médicale, de l'ostéoporose.

Le travail de Cook (1993), contrairement à celui d'Ettinger et coll. (1992), donne des résultats semblables. Cent femmes de plus de 50 ans souffrant de douleurs persistantes à la suite de fractures vertébrales ont fait l'objet d'interrogations approfondies concernant leur état de santé, la gravité de leur ostéoporose et leur qualité de vie. On observe très peu de corrélation entre la gravité de l'ostéoporose, telle qu'elle peut être mesurée par les examens médicaux (radiographie, ostéodensitométrie) ou appréciée par le nombre et la sévérité des fractures et la dégradation de la qualité de vie. L'auteur conclut qu'aucune mesure indirecte de la qualité de vie ne peut être déduite des résultats des investigations médicales et qu'une mesure directe s'impose.

Qualité de vie comme déterminant de la décision individuelle

L'intégration de la qualité de vie joue souvent un rôle majeur dans les conclusions du calcul économique. Ainsi, à plus de 10 ans d'intervalle, Weinstein et Cheung et Wren (Weinstein, 1980 ; Weinstein et Schiff, 1983 ; Cheung et Wren, 1992) montrent que si, pour les femmes hystérectomisées, le rapport coût-efficacité d'une médicalisation de la ménopause est favorable, par contre, le même calcul pour les femmes asymptomatiques non hystérectomisées dépend largement de la valeur subjective accordée à l'atténuation des symptômes de la ménopause.

Le traitement de la qualité de vie est pourtant relativement sommaire et se limite à l'introduction de coefficients, aux valeurs arbitraires, qui pondèrent toute année de vie postérieure à la ménopause (Weinstein, 1980 ; Weinstein et Schiff, 1983 ; Cheung et Wren, 1992) ou à la fracture (Tosteson et coll., 1990). Ainsi, Weinstein et Schiff estiment-ils à 20 % (en moyenne sur 5 ans) la réduction de la qualité de vie en cas de cancer de l'endomètre et à 10 % (sur la durée de vie restante) en cas de fracture de l'extrémité supérieure non mortelle, alors que Tosteson et coll. (1990) donnent une valeur comprise entre 0,4 et 1 à chaque année de vie, selon qu'elle concerne l'un ou l'autre des états de santé possibles retenus par le calcul.

La démarche d'Hillner et coll. (1986) est un peu différente, mais participe de la même représentation de la notion de qualité de vie et de sa prise en compte dans l'analyse économique. L'utilité d'une année de vie en pleine santé est fixée arbitrairement à 1, celle du décès à 0. L'utilité de tout état de santé intermédiaire est alors comprise entre ces deux chiffres : 0,95 (0,8 à 0,99) après hystérectomie, 0,9 (0,7 à 0,98) en cas de cancer de l'endomètre, 0,95 (0,8 à 0,99) de fracture sans complication... Les niveaux d'utilité ont été définis par consensus des auteurs puis revus par un comité d'experts.

Même en admettant que les notions de qualité de vie et d'utilité soient correctement précisées eu égard à ce qu'elles sont censées représenter en tant que déterminants des préférences individuelles, pour pouvoir admettre que les valeurs de ces coefficients reflètent, si ce n'est l'intensité des préférences, tout au moins l'ordre de préférence qu'accorderaient les individus concernés aux états de santé considérés, une validation empirique faisant appel à des méthodes issues de la psychologie (échelle visuelle analogique...) ou à l'économie (loteries...) est toujours nécessaire, permettant de plus de restituer l'environnement incertain dans lequel doivent être faits ces choix, contrairement aux méthodes décrites. Cette validation devrait comprendre, au minimum, la réalisation d'entretiens avec les femmes (potentiellement) concernées. Elle n'est, dans les faits, jamais entreprise, les valeurs étant, de plus, utilisées comme des nombres cardinaux sans aucune forme de précaution.

L'analyse coût-utilité devient alors un simple prolongement d'une analyse coût-efficacité réduisant les préférences des différents agents économiques à celui d'un agent unique supposé agir au nom de l'intérêt collectif et donc, en particulier, des personnes directement concernées.

Les méthodes de calcul économiques-analyses coût-efficacité, coût-utilité ou coût-bénéfice - constituent autant de prolongements de la théorie micro-économique des choix rationnels des agents individuels. Celle-ci a connu de nombreux développements au cours des dernières années (Munier, 1995), notamment dans la perspective de mieux intégrer les attitudes des agents en situation de risque ou d'incertitude. Depuis le milieu des années 80, une révision de la théorie de l'utilité espérée - dont le réductionnisme

excessif issu de l'axiomatique neumannienne du risque avait été relevé – a été entreprise. Elle conduit à un accroissement des recherches expérimentales en économie, discipline à laquelle la méthode expérimentale n'apportait le plus souvent que des résultats négatifs (les fameux « paradoxes »). L'intérêt de l'expérimentation est pourtant évident puisqu'elle permet de simuler les comportements réels. Les progrès de la méthode expérimentale ont permis de montrer la sensibilité de l'attitude des individus à l'égard du risque aux structures du problème de décision donné : sensibilité à la structure du risque perçu, au contexte, à l'environnement de l'individu, à la séquentialité des décisions... De même, ils ont mis à jour la nature fondamentalement versatile des préférences (Willinger, 1992).

L'analyse des décisions individuelles relative à la prévention de l'ostéoporose constitue sans doute un domaine d'application médicale pertinent pour tester certains de ces nouveaux modèles, comme l'avaient été précédemment les décisions de traitement du cancer du poumon pour révéler l'effet dit « de framing » des conséquences (McNeil et coll., 1982) c'est-à-dire l'incohérence des choix effectués par les agents lorsqu'on modifie la présentation des options.

De même, il serait sans doute utile qu'une réflexion économique se développe, à partir de l'analyse des décisions réelles des femmes et des médecins, sur les questions de mémoire, révision et formation des croyances et opinions, d'arbitrages temporels et de prise en compte des préférences pour le présent des individus.

Constitution d'un secteur d'activité

Les différentes parties prenantes au traitement et à la prévention de l'ostéoporose (médecins, hôpitaux, industrie pharmaceutique) font l'objet d'analyses plus systématiques qui tendent à expliciter les enjeux (économiques entre autres) de la prise en charge de l'ostéoporose. Cette littérature, souvent peu théorique et assez descriptive, porte sur la constitution d'un marché, l'organisation de centres de diagnostic et de soins pour l'ostéoporose, les attitudes des médecins par rapport à la clientèle souffrant d'ostéoporose. Vassilopoulou-Sellin (1993), par exemple, s'intéresse à l'attitude des médecins par rapport aux traitements hormonaux à la suite d'un cancer du sein. Elle constate que, sur un échantillon de 50 médecins, un tiers d'entre eux n'a pas d'opinion personnelle à ce sujet.

L'organisation de la filière de diagnostic et de soins et les problèmes de management public liés au choix d'un type de modèle sont évoqués par Galsworthy (1990). À partir de son expérience, elle propose une série de conseils en organisation et formule un ensemble de recommandations qualitatives pour l'organisation d'un centre de diagnostic, de soins et de prévention ainsi que de formation des personnels médicaux en matière d'ostéoporose.

Marguilies et coll. (1993) argumentent en faveur d'une stratégie hospitalière axée sur la création d'un centre de diagnostic et de recherche sur l'ostéoporose. Les patientes seraient envoyées systématiquement à cette unité diagnostique qui pourrait proposer un traitement mais ce dernier ne serait pas effectué dans le cadre de l'unité.

Galsworthy et Marguilies privilégient un point de vue pragmatique : compte tenu des incertitudes qui pèsent encore sur l'identification des groupes à risque et sur l'efficacité des traitements, le travail de collecte, d'accumulation et de circulation de l'information entre tous les acteurs concernés doit être privilégié. La gestion de l'information l'emporte sur le calcul économique.

Le vieillissement de la population, la multiplication des thérapeutiques possibles participent de la création d'un vaste marché dont le fonctionnement mérite d'être analysé. Ratafia (1989) donne quelques indications sur la taille de ce marché qui concerne 200 millions de personnes souffrant d'ostéoporose, destinées dans les années futures à accroître (inéluçtablement selon l'auteur) leur consommation d'œstrogènes, de progestérone, de calcium, de calcitonine et de vitamine D. Les années 2005 à 2025 où les *baby boomers* se transformeront en *papy boomers* seront évidemment les plus propices à l'extension de ce marché qui connaîtra toutefois une croissance différenciée selon les produits.

Ostéoporose, vieillissement et dépendance

Les travaux de recherche sur la dépendance des personnes âgées permettent de connaître les conséquences économiques à long terme de l'ostéoporose (coûts des soins à domicile et en institutions) et les estimations fournies sont utilisées dans les évaluations économiques de l'ostéoporose.

Assez curieusement, la littérature sur la dépendance n'est pas ciblée sur l'analyse des causes de la dépendance (entre autres l'ostéoporose) mais s'applique à décrire le dispositif actuel de prise en charge et à en évaluer empiriquement l'efficacité. L'analyse s'est faite en deux temps : d'abord une connaissance des dispositifs de prise en charge dans les différents pays et des différentes filières de soins, puis une évaluation de leurs coûts (avec éventuellement des comparaisons entre différents pays), des circuits de financement et de l'intérêt des modalités alternatives de financement.

Passées les premières constatations sur l'irrationalité et le manque de coordination de certains de ces systèmes de soins, il apparaît vite sur le plan économique que le coût de ces soins de longue durée est largement fonction de la place des solidarités familiales. En d'autres termes, la question de la dépendance conduit assez logiquement à celle du *Welfare Mix* (à savoir la diversité et la pluralité des sources de soins) et à un double débat : débat analytique sur la place et la contribution des différents agents ; débat idéologique sur les valeurs et les relations de pouvoir qui expliquent la

configuration actuelle des pourvoyeurs de soins et, en particulier, le degré de médicalisation du vieillissement.

Ainsi, le développement de la réflexion sur la dépendance et ses causes débouche-t-il, à propos de l'ostéoporose, sur l'interrogation suivante : le problème du traitement et de la prévention de l'ostéoporose doit-il être réglé d'une façon isolée ou bien doit-il faire partie d'une politique de santé publique plus vaste à l'égard du vieillissement ; si oui laquelle et avec quelle configuration d'acteurs ?

Les travaux sur le support social, avec des argumentations plus ou moins solides, ont contribué à ce débat. Kinderknecht (1992), dans un article de synthèse, indique combien les études psycho-sociologiques sur les conséquences à long terme de l'ostéoporose sont peu nombreuses. L'efficacité du travail social auprès des personnes ostéoporotiques s'en trouve réduite ce qui risque d'augmenter les rechutes. Par ailleurs, le support social de la personne âgée qui souffre d'ostéoporose est généralement sous-utilisé, ce qui suggère qu'une mobilisation précoce et appropriée de ce support social pourrait constituer une forme de prévention très pertinente. Cela pose aussitôt la question de l'efficacité de cette prévention sociale par rapport à une prévention de type médical.

Dans le même ordre d'idée et sur la base d'un échantillon de 115 femmes âgées ostéoporotiques, Roberto et Johnston (1991) s'interrogent pour savoir dans quelle mesure la qualité du réseau informel de relations de la personne âgée est altérée par l'existence d'une ostéoporose plus ou moins sévère. Elles s'appuient sur des scores décrivant à la fois la gravité de l'ostéoporose et la multiplicité des problèmes de santé, la participation à différentes activités sociales et les avantages fournis par le réseau informel. Le résultat est que, si la sévérité de l'ostéoporose réduit la participation aux activités sociales, pour le reste, la qualité du support informel n'est pas modifiée par la gravité de l'ostéoporose.

Il est souhaitable que ce questionnement sociologique puisse être transposé au niveau économique. Un calcul économique de longue période est nécessaire pour savoir quelles sont les implications des choix sur une longue période, sur l'ensemble du cycle de vie, non seulement en termes de soins et de prévention, mais également en tenant compte des formes de prises en charge (hospitalières, domiciles, soins informels). La période actuelle est plus propice à ce type de calcul, du fait de l'accumulation d'information et de connaissances déjà disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

- AVIOLI LV. Socio-economic costs of osteoporosis and changing patterns. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 1988, **77** : 168-172
- AVIOLI LV. Significance of osteoporosis : A growing International Health Care Problem. *Calcif Tissue Int* 1991 & *Orthop Rev* 1992, **49** : 1126-1129
- BARRETT-CONNOR E. The economic and human costs of osteoporotic fracture. (2A-3S) *Am J Med* 1995, **98** : 35-85
- BOWEN OR. Osteoporosis : prevention and the quality of life for older Americans. *Public Health Report, supplement*, 1989, **104** : 11-13
- BROWNER W. Association between low bone density and stroke in elderly women : the study of osteoporosis fractures. *Stroke* 1993, **24** : 940-946
- BROWNER WS, PRESSMAN AR, NEVITT MC, CAULEY YA, CUMMINGS SR, BUREAU D, PLU-BUREAU G, THALABARD JC. L'évaluation économique des traitements médicaux : méthodes et enjeux. *Economie et Statistiques* 1993, **266**
- CHEUNG AP, WREN BG. A cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy in the menopause. *Med J Aust* 1992, **156** : 312-316
- CHRISCHILLES EA, SHIREMAN T, WALLACE R. Cost and health effects of osteoporosis fractures. *Bone* 1994, **15** : 377-386
- CHRISCHILLES EA, BUTLER D, DAVIS C, WALLACE R. A model of lifetime osteoporosis impact. *Arch Intern Med* 1991, **151** : 2026-2032
- CLARK AP, SCHUTTINGA JA. Targeted Estrogen/Progestogen replacement therapy for osteoporosis : calculation of health care cost savings. *Osteoporosis Int* 1992, **2** : 195-200
- COHEN C. Social and economic factors in the nutrition of elderly. *Proc Nutr Soc* 1974, **33** : 51-57
- COOK DJ. Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis and Rheumatism* 1993, **36** : 750-756
- COOPE J, ROBERTS D. A clinic for the prevention of osteoporosis in general practice. *Br J Gen Pract* 1990, **40** : 295-299
- COOPER C. Epidemiology and public health impact of osteoporosis. *Bailliere's Clin Rheumatol* 1993, **7** : 459-477
- DELVA MD. Hormone replacement therapy. *Canadian Family Physician* 1993, **39** : 2149-2154
- DALY E, ROCHE M, BARLOW D, GRAY A, MCPHERSON K, VESSEY M. HRT : « An analysis of benefits, risks and costs ». *Br Med Bull* 1992, **48** : 368-400
- EL BANNA S, RAYNAL L, GEREBTZOF A. Fractures of the hip in the elderly : therapeutic and medico-social considerations. *Arch Gerontol Geriatr* 1984, **3** : 311-319
- EMERIAU JP, MAURETTE P, TIRET L, NICAUD V, GARROS B. Morbidité et coût des fractures du col. *Gaz Med* 1991, **98** : 31-36
- ETTINGER B, BLACK DM, NEVITT MC, RUNDLE AC, CAULEY JA, CUMMINGS SR, GENANT HK : Contribution of vertebral deformities to chronic back pain and disability. *Bone Miner Res* 1992, **7** : 449-456

GALSWORTHY TD : The mechanism of an osteoporosis center. *Orthop Clin North Am* 1990, **21** : 163-169

GREENDALE GA, SILVERMAN SL, HAYS RD, COOPER C, SPECTOR T, KIEL D, REUBEN DB. Health-related quality of life in osteoporosis clinical trials. The osteoporosis quality study group editorial. *Calcif Tissue Int* 1993, **53** : 75-77

HEANEY RP. Hip fracture : A nutritional perspective. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992, **200** : 153-156

HILLNER BE, HOLLENBERG JP, PAUKER SG. Postmenopausal Estrogens in Prevention of Osteoporosis. Benefit virtually without risk if cardiovascular effects are considered. *Am J Med* 1986, **80** : 1115-1127

HYNES D. Treatment of osteoporosis. *The practitioner* 1993, **237** : 392-397

JOHANNESSON M, JÖNSSON B. Economic evaluation of osteoporosis prevention. *Health Policy* 1993, **24** : 103-124

JOHNSTON C, EPSTEIN S. Clinical, biochemical, radiographic, epidemiologic, and economic features of osteoporosis. *Orthop Clin North Am* 1981, **12** : 559-569

JÖNSSON B, CHRISTANSON O, JOHNELL O, HEDBRANDT J. Cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 136-142

KANIS JA, MINNE WH, MEUNIER PJ, ZIEGLER R, ALLENDER E. Quality of life and vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1992, **2** : 161-163

KAUFERT PA. A health and social profile of the menopausal woman. *Exp Gerontol* 1994, **29** : 343-350

KINDERKNECHT CH. Social Work with the osteoporosis woman. *Journal of Women & Aging* 1992, **4** : 57-75

LAITINEN K, VÄLIMÄKI M. Bone and the 'comforts of life'. *Ann Med* 1993, **25** : 413-425

LAUPER P, VERSTEEGEN U. The importance of quality of life in policy decisions : New end-points in medical outcome assessment. *Pharmac Med* 1992, **6** : 43-50

LAW MR, WALD NJ, MCADE TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *Br Med J* 1991, **303** : 453-459

LEVY E. Cost analysis of osteoporosis related to untreated menopause. *Clin Rheumatol* 1989, **8** : 76-82

LINDSAY R. The Burden of Osteoporosis : Cost. *Am J Med* 1995, **98** : 95-115

LÜTHJE P. Cost analysis and a forecast of fractures of the proximal femur in the province of middle Finland. *Annales Chirurgiae et Gynaecologiae* 1982, **71** : 312-316

LYRITIS G. Epidemiology and socioeconomic cost of osteoporotic fractures in Greece. *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 93-94

MARGULIES JY, FRANKEL VH, NEUWIRTH MG, ROBIN GC. Osteoporosis management and hospital strategy. *Hospital Practice* 1993, **25** : 22-28

MCNEILL B, PAUKER F, SOX H, TVERSKY A. On elicitation of preferences for alternative therapies. *N Engl J Med* 1982, **306** : 1259-1262

MUNIER B. Entre rationalité instrumentale et cognitive. Contributions de la dernière décennie à la modélisation du risque. *Revue d'économie politique* 1995, **105** (1)

- O'CATHAIN A. Evaluation of a hospital at home scheme for the early discharge of patients with fractured neck of femur. *J Public Health Med* 1994, **16** : 205-210
- PERRY GR. Living with osteoporosis. *Geriatric Nursing* 1988, **9** : 174-176
- PHILLIPS S, FOX N, JACOBS J, WRIGHT WE. The direct medical cost of osteoporosis for american women aged 45 and older, 1986. *Bone* 1988, **9** : 271-279
- PRATILI MA, GEST-LAVAL C. Prévention et traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez la femme traitée pour cancer. *Bull Cancer* 1992, **79** : 651-657
- RANDELL A, SAMBROOK PN, NGUYEN TV, LAPSLEY H, JONES G, KELLY PJ, EISMAN JA. Direct clinical and welfare costs of osteoporotic fractures in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 427-432
- RATAFIA M. Big business in osteoporosis products. *Medical Marketing & Media*, New Haven, 1989, 96-110
- RIGGS BL, MELTON LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. Published erratum appears in *W Eng 9 Med*, 1993, 28 : 65. *N Engl J Med* 1992, **327** : 620-627
- ROBERTO KA, JOHNSTON M. The impact of osteoporosis on the quality of informal relationships. *Journal of Gerontological Social Work* 1991, **16** (1/2)
- ROBERTO KA, MCGRAW S. Self-perceptions of older women with osteoporosis. *Journal of Women & Aging* 1991, **3** : 59-70
- ROGUIN (DE) B, LEYVRAZ PF, BERTHET S. Les fractures proximales du fémur. *Schweiz Med Wochenschr* 1988, **118** : 89-93
- ROSS PD, WASNICH RD, MACLEAN CJ, HAGINO R, VOGEL JM. A model for estimating the potential cost and saving of osteoporosis prevention strategies. *Bone* 1988, **9** : 337-347
- THEVENON A, BONAN I, CATANZARITI JF, DUQUESNOY B. Qualité de vie et ostéoporose vertébrale. *Ann Réadaptation Med Phy* 1994, **37** : 89-94
- TORGERSON DJ, DONALDSON C, GARTON MJ, REID DM, RUSSELL IT. Recruitment methods for screening programmes : the price of high compliance. *Health Economics* 1993, **2** : 55-58
- TORGERSON DJ, DONALDSON C, GARTON MJ, REID DM, RUSSELL IT, WESTLAND M. Population Screening for low bone mineral density : Do Non-attenders Have a lower Risk of osteoporosis ? *Osteoporosis Int* 1994, **4** : 149-153
- TORGERSON DJ, REID DM. Osteoporosis prevention through screening : will it be cost effective ? *Baillere's Clinical Rheumatol* 1993, **7** : 603-622
- TOSTESON AN. Hormone replacement therapy : Benefit, Risk and Cost Considerations. *J Clin Pharmacol* 1994, **34** : 719-722
- TOSTESON AN, ROSENTHAL DI, MELTON LJ, WEINSTEIN MC. Cost effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis : Bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990, **113** : 594-603
- TREVE R, BURKI F, HUGON M, ARNAUD P, JACOB P, LUBEAU M, TARABAUD F, DESPROGES-GOTTERON R. Evaluation du coût hospitalier de l'ostéoporose sur une période de deux ans. *Revue du Rhumatisme* 1985, **52** : 191-193
- UTIAN WH. Application of Cost-Effectiveness Analysis to Post-Menopausal Estrogen Therapy. *Front Hormone Res*, Karger (Basel), 1978, **5** : 26-39

VASSILOPOULOU-SELLIN R. Estrogen replacement therapy in women at increased risk for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993, **28** : 167-177

VAZ AL. Epidemiology and costs of osteoporosis hip fractures in Portugal. *Bone* 1993, **14**, Suppl 1 : S9

WEINSTEIN MC. Estrogen use in postmenopausal women - Costs, Risks and Benefits. *N Engl Med* 1980, **303** : 308-316

WEINSTEIN MC, SCHIFF I. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy in the menopause. *Obstetr Gynecol Surv* 1983, **38** : 445-455

WILLINGER M. L'hypothèse d'invariance des préférences : les enseignements de l'économie expérimentale. In : Ancori B, Willinger M, Cohendet P (Eds) « Apprendre, se souvenir, décider. Une nouvelle rationalité de l'organisation ». 1992. Editions du CNRS.

WINGATE MB. Postmenopausal osteoporosis : concerns and costs in clinical management. *J Med* 1984, **15** : 323-332

YOUNG FE. Confronting the challenges with women at risk for osteoporosis. *Public Health Rep* 1987

IV

Facteurs de risque

Introduction

L'ostéoporose est une maladie se développant tout au long de la vie et dont les conséquences apparaissent à un âge avancé, habituellement à partir de la 7^e décennie. La perte osseuse qui caractérise l'ostéoporose et les fractures qui en résultent ne sont pas pour autant une conséquence inéluctable du vieillissement, ces fractures pouvant être partiellement prévenues ou retardées. L'épidémiologie a permis d'identifier différents facteurs favorisant la perte osseuse : ils sont d'ordres génétiques, médicaux et comportementaux.

L'hérédité est responsable de 46 à 62 % du déterminisme de la densité osseuse. Ce rôle de l'hérédité a été montré essentiellement par des études de familles et en particulier en comparant la variance de la masse osseuse de paire de jumeaux homozygotes et hétérozygotes. C'est ainsi que le pourcentage de la variance individuelle peut être expliqué par des facteurs génétiques. S'il est relativement aisé de démontrer le rôle de l'hérédité dans l'acquisition du pic de masse osseuse – de nombreux marqueurs de la formation osseuse étant génétiquement déterminés – il n'est pas aussi simple d'en expliquer les bases moléculaires. Le polymorphisme génique du récepteur de la vitamine D est-il un bon candidat pour expliquer la variabilité du pic de masse osseuse ? Certaines études le montrent, tandis que d'autres présentent des résultats discordants. Ces études ont ouvert la voie à la recherche d'autres gènes qui pourraient être impliqués. Quant à une influence génétique sur la vitesse de la perte osseuse, elle reste encore à démontrer.

La géométrie du squelette comme variable anthropologique est également un facteur à considérer. La longueur du col du fémur et d'autres particularités du col pourraient expliquer en partie la plus faible incidence de fractures chez les Japonais, par rapport aux Caucasiens, alors que les Japonais ont pourtant une masse osseuse du col plus faible. Enfin, les facteurs génétiques participant à la régulation de la masse grasse ne sont pas à négliger comme facteurs de prédisposition aux fractures après la ménopause.

Si le facteur héréditaire intervient essentiellement sur l'acquisition du pic de masse osseuse, le facteur prépondérant de la perte osseuse est la carence en œstrogène survenant chez la femme à la ménopause, ainsi que les ano-

malies de la menstruation durant la période précédant la ménopause. Des périodes prolongées d'oligoménorrhée et d'aménorrhée semblent avoir des effets délétères sur la densité minérale osseuse vertébrale, même si cette dernière augmente après le retour à des menstruations normales. De même, les troubles de l'ovulation et l'insuffisance lutéale sont des facteurs favorisant la perte osseuse.

Tout au cours de la vie du squelette, la carence d'apport en calcium et en vitamine D peut constituer un facteur de risque d'ostéoporose ; cependant, ce risque prend toute son importance avec l'avancée en âge et tout particulièrement chez les personnes âgées souffrant de malnutrition ou bien vivant en institution et ne bénéficiant que rarement d'une exposition solaire. Parmi les facteurs nutritionnels, il en est un dont l'importance est actuellement mal évaluée au niveau de l'os : c'est la carence en protéine. La trame osseuse étant constituée essentiellement de protéine de type collagène, il est logique qu'une carence protéique puisse altérer la structure osseuse et contribuer à la fragilisation du squelette.

Enfin, plusieurs autres facteurs liés au comportement de l'individu, comme le fait de fumer, de consommer de l'alcool, de grandes quantités de café et de réduire son activité physique ont été récemment signalés comme pouvant intervenir de manière sensible sur la diminution de la masse osseuse.

9

Déterminisme génétique

Il apparaît clairement aujourd'hui que les facteurs génétiques sont prépondérants pour l'acquisition du pic de masse osseuse (Pocock et coll., 1987 ; Dequeker et coll., 1987 ; Seeman et coll., 1989).

Leur influence sur le pic de masse osseuse a été démontrée par des études faisant appel à l'évaluation de la masse osseuse dans des familles, et en particulier chez des jumeaux. Seeman et coll. (1989) ont ainsi montré que la masse osseuse (mesurée par absorptiométrie biphotonique au niveau des sites principaux de fractures) des femmes non ménopausées dont les mères présentent une ostéoporose post-ménopausique est de 5 à 7 % plus faible que celle des femmes non ménopausées dont les mères n'ont pas d'ostéoporose post-ménopausique, ce qui suggère l'existence d'un facteur génétique dans l'acquisition du pic de masse osseuse.

Les études réalisées chez des jumeaux consistent à comparer la variance de la masse osseuse de paires de jumeaux homozygotes (MZ) à celle de jumeaux hétérozygotes (DZ). Cette analyse repose sur le fait que la variabilité de la masse osseuse entre les jumeaux homozygotes, c'est-à-dire génétiquement identiques, est due à des facteurs environnementaux alors que celle des jumeaux hétérozygotes est aussi influencée par des facteurs génétiques. Il existe plusieurs méthodes statistiques permettant d'estimer « l'héritabilité » de la masse osseuse, c'est-à-dire le pourcentage de la variance individuelle qui peut être expliquée par les facteurs génétiques.

La méthode la plus utilisée consiste à comparer le coefficient de corrélation intra-paire de la masse osseuse des jumeaux homozygotes (r_{MZ}) à celui des jumeaux hétérozygotes (r_{DZ}). Si r_{MZ} (qui n'est affecté que par des facteurs environnementaux) est significativement plus élevé que r_{DZ} (influencé non seulement par des facteurs environnementaux, mais aussi par des facteurs génétiques), le caractère étudié est au moins en partie génétiquement déterminé. « L'héritabilité » (h^2) peut alors être estimée par la formule $h^2 = 2(r_{MZ} - r_{DZ})$ proposée par Falconer (1964). Par ce type d'analyse, Pocock et coll. (1987) ont ainsi montré qu'environ 80 à 90 % de la variabilité du pic de masse osseuse lombaire s'explique par des facteurs génétiques. De même, un fort déterminisme génétique du pic de masse osseuse a pu être mis en évidence au niveau du poignet et du col du fémur (Pocock et coll., 1987 ; Slemenda et coll., 1991 ; Dequeker et coll., 1987).

L'acquisition du pic de masse osseuse pendant la période de croissance et son maintien chez la femme non ménopausée résultent de la résorption osseuse par les ostéoclastes et de l'ostéoformation par les ostéoblastes, c'est-à-dire du remodelage osseux. Cette observation laisse supposer que le déterminisme du pic de masse osseuse provient d'un déterminisme situé en amont, au niveau du remodelage osseux. Cette donnée explique que les auteurs se soient alors intéressés au déterminisme génétique du remodelage osseux chez les enfants et les femmes non ménopausées.

Marqueurs génétiquement déterminés de l'ostéoformation

Les marqueurs biochimiques, molécules libérées dans la circulation sanguine puis excrétées, constituent des indices sensibles de la formation et de la résorption osseuse (cf. Chapitre 5).

L'ostéocalcine, produit dont la synthèse est réalisée par les ostéoblastes, constitue un marqueur spécifique de l'ostéoformation. Dans une population de jumeaux composée dans sa majorité de femmes non ménopausées, Kelly et coll. (1991) ont montré que le coefficient de corrélation intra-paire des taux circulants d'ostéocalcine chez les jumeaux homozygotes (r_{MZ}) était significativement plus élevé que celui des jumeaux hétérozygotes (r_{DZ}) et donc, que la concentration d'ostéocalcine était génétiquement déterminée. Très récemment, Tokita et coll. (1994) ont aussi montré que les concentrations circulantes du propeptide d'extension du collagène de type I (PICP), marqueur de la synthèse du collagène de type I (constituant protéique principal de la matrice extracellulaire osseuse), étaient elles aussi génétiquement déterminées chez les femmes adultes.

Dans ces deux études, les marqueurs biochimiques de la résorption osseuse auxquels il a été fait appel n'étaient pas spécifiques du tissu osseux. Ainsi aucune conclusion n'a pu être apportée quant au déterminisme génétique de la résorption osseuse. Depuis, ces deux études utilisaient deux marqueurs biochimiques de la résorption osseuse différents et obtenaient des résultats contradictoires. Par ailleurs, toujours dans ces mêmes travaux, les jumeaux dont les taux circulants d'ostéocalcine ou de PICP étaient les plus élevés avaient une masse osseuse plus faible que les jumeaux dont les taux de ce marqueur biochimique étaient plus faibles. Cette observation suggérait l'existence d'un lien direct entre le déterminisme génétique du remodelage osseux et celui du pic de masse osseuse.

Ainsi, une influence génétique sur le remodelage osseux (du moins pour l'ostéoformation) et par conséquent, sur le pic de masse osseuse était démontrée. Il restait à découvrir quelles étaient les bases moléculaires de ce déterminisme génétique.

Polymorphisme du gène du vdr : base moléculaire du déterminisme génétique

L'ostéocalcine étant un marqueur spécifique de l'ostéof ormation synthétisé et sécrété exclusivement par les ostéoblastes, sa concentration circulante étant également génétiquement déterminée chez les femmes non ménopausées, les recherches se sont tout naturellement portées sur l'étude des bases moléculaires pouvant expliquer la variabilité inter-individuelle des taux d'ostéocalcine.

L'approche la plus logique pour mettre en évidence ces mécanismes moléculaires était d'étudier les facteurs de régulation de la synthèse d'ostéocalcine. La 1,25 dihydroxyvitamine D₃, hormone stéroïde, est le principal élément régulateur de la synthèse d'ostéocalcine in vitro et in vivo. Cette hormone exerce son action en se fixant sur son récepteur intracellulaire, le VDR ou *Vitamin D receptor*. Le complexe VDR-1,25 dihydroxyvitamine D₃ va alors agir directement au niveau de la région promotrice du gène de l'ostéocalcine pour stimuler sa synthèse.

Le complexe 1,25 dihydroxyvitamine D₃-VDR joue un rôle clef dans le métabolisme osseux en influençant la minéralisation puisqu'il régule l'absorption intestinale de calcium, la rétention rénale de phosphate et plus indirectement, la sécrétion de PTH (autre hormone intervenant directement dans la régulation du métabolisme phosphocalcique).

Par ailleurs, la 1,25 dihydroxyvitamine D₃ apparaît comme une hormone essentielle de la différenciation cellulaire, non seulement dans le tissu osseux, mais dans de nombreux systèmes (lignées hématopoïétiques, épiderme, glande mammaire...). Des mutations ponctuelles du gène du VDR sont connues pour affecter profondément le métabolisme osseux.

Pour toutes les raisons invoquées ci-dessus, le complexe 1,25 dihydroxyvitamine D₃-VDR constituait un candidat de choix comme base moléculaire du déterminisme génétique du taux d'ostéocalcine et du remodelage osseux. Morrison et coll. (1995) ont montré qu'un polymorphisme du gène du récepteur de la 1,25 dihydroxyvitamine D₃ (VDR) permettrait d'expliquer en grande partie la variabilité inter-individuelle des taux d'ostéocalcine observés dans une population d'hommes et de femmes.

Les polymorphismes génétiques correspondent à des variations de séquences nucléotidiques d'un locus donné entre des individus d'une même espèce. Ces variations constituent la base moléculaire de la diversité phénotypique intra-spécifique des individus. En appariant les sujets en fonction de leur sérotype VDR, on réduisait ainsi fortement les variations inter-individuelles d'ostéocalcine.

Il restait alors à déterminer si le polymorphisme du gène du VDR était prédictif non seulement des taux d'ostéocalcine, mais aussi directement

du pic de masse osseuse. Très récemment, Morisson et coll. (1994) ont montré que, dans une population de 250 jumeaux, le génotype du VDR était prédictif de la masse osseuse au niveau de la colonne lombaire et du fémur. Grâce à l'identification de deux des allèles du gène du VDR (appelés B et b, où B signifie absence et b, présence du site de restriction *Bsm*-I), ils ont alors démontré que les jumeaux homozygotes (b/b) avaient une densité osseuse significativement plus importante que les jumeaux hétérozygotes (b/B). Cette dernière était également plus élevée que celle des individus homozygotes (B/B). Ces résultats ont été confirmés par la suite dans une population de femmes australiennes normales chez lesquelles le polymorphisme du gène du VDR est prédictif de la masse osseuse vertébrale et fémorale.

La différence de densité entre les homozygotes B/B et b/b était d'1 écart-type chez les jumeaux et atteignait 0,5 à 0,75 écart-type dans la population générale. Chez les femmes en post-ménopause, la droite de régression de la densité osseuse en fonction de l'âge montre que le seuil fracturaire (défini par le pic de masse osseuse - 2 écarts-types) est atteint dix-huit ans après la ménopause chez les homozygotes B/B et vingt-neuf ans après la ménopause chez les homozygotes b/b. Ces constatations ont amené les auteurs australiens à formuler l'hypothèse que les sujets b/b sont protégés contre le risque de développer une ostéoporose.

En revanche, quelques mois plus tard, Hustmyer et coll. (1994) devaient démontrer l'absence de toute relation entre le polymorphisme du gène du VDR et la densité osseuse de jumeaux homozygotes et hétérozygotes d'une population américaine. Depuis, certaines études ont confirmé les résultats obtenus par l'équipe australienne. A l'inverse, d'autres ont confirmé les résultats de l'étude américaine. Malgré une distribution des allèles similaires à celle notée dans la population australienne, Garnero et coll. (1995) n'ont pas retrouvé, au sein de la cohorte OFELY, d'association entre le polymorphisme du gène du VDR (étudié avec les trois enzymes de restriction) et la densité osseuse mesurée à de nombreux sites (colonne lombaire, col fémoral, radius, corps entier) dans une population de près de 200 femmes saines non ménopausées (Garnero et coll., 1995). Dans cette population, le polymorphisme du gène du VDR n'était pas associé au remodelage osseux évalué par une batterie de marqueurs de la formation et de la résorption osseuses.

Une dernière hypothèse émise récemment concerne un lien possible entre le polymorphisme du gène du VDR et la perte osseuse évaluée longitudinalement par densitométrie répétée (Ferrari et coll., 1995). Cependant ces résultats n'ont pu être confirmés dans une étude portant sur 270 femmes ménopausées dont la perte osseuse a été évaluée par trois densitométries réalisées sur deux ans.

En conclusion

- Il existe indiscutablement un déterminisme génétique majeur du pic de masse osseuse, mais celui-ci a probablement été surestimé dans les études effectuées chez les jumeaux, peut-être en raison d'une influence plus forte des facteurs environnementaux chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux hétérozygotes. Les études effectuées dans ce type de population suggèrent que 80 % du pic de masse osseuse est sous déterminisme génétique, alors que celles effectuées chez parents-enfants chiffrent le rôle de l'hérédité à 50 % environ.
- Une influence génétique sur la vitesse de perte osseuse n'a jamais été véritablement démontrée. Toutefois, l'influence du déterminisme génétique de la masse osseuse semble nettement moins importante chez les sujets âgés que chez les femmes jeunes, suggérant ainsi l'influence limitée du déterminisme génétique après la ménopause.
- Il est actuellement impossible d'expliquer les discordances des résultats concernant le lien entre la masse osseuse et le gène du récepteur à la vitamine D (VDR). Plusieurs raisons peuvent être évoquées : certaines études n'ont pas la puissance statistique nécessaire pour tirer des conclusions (erreur de type I ou de type II). ; l'ostéoporose est probablement une maladie polygénique, le gène du VDR ne suffisant peut-être pas à expliquer à lui seul « l'héritabilité » de la masse osseuse. Ainsi, dans une population de patients présentant une ostéoporose, un polymorphisme du gène du TGF β a été mis en évidence ; enfin, les discordances des résultats obtenus dans différentes populations pourraient s'expliquer si le gène du VDR était en déséquilibre avec un autre gène impliqué dans le remodelage osseux, c'est-à-dire situé à proximité du gène du VDR dans certaines populations (comme chez les Australiens), mais pas dans d'autres.

Les travaux sur le gène du VDR ont initié de nombreuses recherches qui conduiront probablement à découvrir d'autres gènes impliqués dans la genèse de l'ostéoporose.

BIBLIOGRAPHIE

DELMAS PD, MORITA R. Éditorial *Bone* 1995

DEQUECKER J, NIJS J, VERSTRAETEN A, GEUSENS P, GEVERS G. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius : a twin study. *Bone* 1987, **8** : 207-9

FERRARI S, RIZZOLI R, CHEVALLEY D, SLOSMAN D, EISMAN JA, BONJOUR JP. Vitamin D receptor gene polymorphisms and change in lumbar spine bone mineral density. *Lancet* 1995, **345** : 423-424

GALLAGHER JC, GOLDAR D, KINYAMUN H, FANNON P. Vitamin D receptor genotypes in type I osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : S143

- GARNERO P, BOREL O, SORNAY-RENDU E, ARLLOT M, DELMAS PD. Vitamin D receptor gene polymorphism do not predict pic bone mass, postmenopausal bone loss and bone turnover. The OFELY study. Abstract. ASBMR Meeting 1995, *J Bone Miner Res* 1995
- HUSTMYER FG, PEACOCK M, HUI S, JOHNSTON CC, CHRISTIAN J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994, **94** : 2130-2134
- KELLY PJ, HOPPER JL, MACSKILL GT, POCOCK NA, SAMBROOK PN, EISMAN JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **72** : 808-813
- MELHUS H, HINDMARK A, AMER S, WILEN B, LINDH E, LJUNGHALL. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *Lancet* 1994, **344** : 949-950
- MORRISON NA, QI JC, TOKITA A et coll. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994, **367** : 284-287
- MORRISON NA, JIANG Q, TOKITA A, SAMBROOK P, KELLY P, EISMAN JA. Genetic susceptibility and resistance to osteoporosis and vitamin D receptor gene. *Bone* 1995, **16** : 83S
- POCOCK NA, EISMAN JA, HOPPER JL, YEATES PN, SAMBROOK PN, EBERT S. Genetic determinants of bone mass in adults : a twin study. *J Clin Invest* 1987, **80** : 707-10
- SEEMAN E, HOPPER JL, BACH LA et coll. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989, **320** : 554-558
- SLEMENDA CW, CHRISTIAN JC, WILLIAMS CJ, NORTON JA, JOHNSTON JRC. Genetic determinants of bone mass in adult women : a reevaluation of the twin model and potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991, **6** : 561-567
- SPECTOR TD, KEEN RW, ARDEN NK et coll. Vitamin D receptor gene (VDR) alleles and bone density in postmenopausal women : a UK study. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : S143
- TOKITA A, KELLY PJ, NGUYEN TV et coll. Genetic influences on type I collagen synthesis and degradation : further evidence for genetic regulation of bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 1461-1466
- YAMAGATA Z, MIYAMURA T, LJIMA S et coll. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy japanese women. *Lancet* 1994, **344** : 1027

10

Facteurs nutritionnels

Nous explorerons dans ce chapitre les facteurs nutritionnels susceptibles de jouer un rôle physiologique dans l'acquisition et le maintien de la masse osseuse, indépendamment du rôle que ces facteurs pourraient jouer en tant qu'agents thérapeutiques de l'ostéoporose. La distinction nosologique est délicate dans la mesure où nombre d'études ont utilisé l'action pharmacologique de certains facteurs nutritionnels afin de comprendre le métabolisme osseux.

Les facteurs nutritionnels nécessaires pour l'acquisition et le maintien d'un état de bonne santé osseuse comprennent le calcium, le phosphore, les protéines, les vitamines C, D, K ainsi que les vitamines du groupe B et divers minéraux à l'état de trace. Parmi tous ces nutriments, le calcium a été le mieux étudié. Les apports en calcium peuvent être trop faibles, « normaux » (au moins au plan statistique) mais le calcium est alors insuffisamment absorbé, ou encore insuffisants pour compenser des pertes osseuses excessives (Heaney, 1993). Rappelons que le calcium n'est pas isolé dans l'alimentation : il est contenu dans des aliments apportant aussi des protéines et d'autres nutriments. Des alimentations pauvres en calcium sont souvent des alimentations pauvres tout simplement, responsables du mauvais état nutritionnel de certains patients présentant une ostéoporose (Rico et coll., 1993).

Les facteurs nutritionnels interviennent dans la survenue des fractures essentiellement par leur influence sur la densité osseuse, principale composante de la résistance osseuse. Trois facteurs essentiels interviennent sur la masse et la densité osseuses : l'activité physique, les hormones sexuelles et les apports en calcium. Les effets de chacun de ces facteurs sont indépendants les uns des autres. De ce fait, il est illusoire d'espérer compenser le déficit de l'un par l'apport d'un autre. Ainsi, un apport plus important en calcium ne peut compenser un déficit en œstrogènes pendant la période suivant immédiatement la ménopause.

Calcium

En 1990, une méta-analyse de tous les travaux publiés jusqu'en 1988 sur la relation apports en calcium – masse osseuse conclut à un lien positif entre les deux variables (Cummings, 1990). L'étude de ses effets sur l'os et la résistance osseuse est limitée par des problèmes méthodologiques divers qui méritent d'être soulignés ici :

- La variation de la résistance osseuse avec l'âge est un problème multifactoriel. Le calcium, dont le seul effet connu sur l'os est son action sur la masse osseuse, ne constitue que l'un de ces facteurs. Cependant, il est possible que son action ne se limite pas à la masse osseuse. Par ailleurs, d'autres facteurs nutritionnels pourraient également agir sur les mécanismes de résistance osseuse indépendants de la masse osseuse.
- Un lien entre les apports en calcium et la masse osseuse a d'autant plus de chances d'être mis en évidence que la population étudiée a des apports très variables en calcium. Ainsi, les enquêtes conduites aux Pays-Bas où les apports alimentaires en calcium sont généralement élevés n'ont pas montré de relation nette entre les apports en calcium et la masse osseuse (Van Beresteijn et coll., 1990). La comparaison des études de Holbrook (Holbrook et coll., 1988) et de Wickham (Wickham et coll., 1989) illustre bien cette ambiguïté puisque cette relation entre calcium et masse osseuse n'est retrouvée que dans la première étude. Dans la seconde étude, les apports en calcium de la population étaient compris dans le tertile haut des apports de la population étudiée par Holbrook.
- Un déficit en calcium peut être le résultat d'apports alimentaires bas ou d'un défaut d'absorption ou encore, de pertes obligatoires élevées. En l'absence d'évaluation de ces variables, il est évident que des biais peuvent être introduits dans les études.
- L'effet d'un supplément calcique sur la minéralisation ou la résorption osseuses peut varier avec l'heure d'apport de ce supplément au cours du rythme circadien : un apport de calcium le soir freine la résorption osseuse, plus élevée la nuit (Blumsohn et coll., 1994).
- Au cours de la période suivant immédiatement la ménopause, il est désormais clair que la perte osseuse est due à la carence œstrogénique. Les études ayant inclus des femmes en période de post-ménopause immédiate n'ont pas mis en évidence d'effets des apports calciques ou ont sous-estimé ces effets. Deux études (Elders et coll., 1989 ; Hansen et coll., 1991) montrent l'existence d'une corrélation entre un apport supplémentaire en calcium et la masse osseuse avant et après la ménopause. Cette corrélation est probablement due à l'action du calcium sur le pic de masse osseuse, mais celui-ci n'a pas d'influence sur la perte osseuse liée à la ménopause. Toutefois, en quantité très élevée, il pourrait avoir un effet pharmacologique se traduisant par la suppression du remodelage osseux (Kanis et Passmore, 1989 a et b).

• Les enquêtes alimentaires sont des outils imparfaits, mais indispensables, pour évaluer les apports en calcium. Il s'agit le plus souvent de questionnaires portant sur la fréquence d'ingestion de sept aliments ou sur l'alimentation des 24 heures précédentes, ou encore d'agendas alimentaires sur trois ou sept jours. En outre, les données des tables de composition des aliments diffèrent parfois sensiblement des résultats de l'analyse chimique des aliments. On peut estimer qu'un quart de la variation des apports n'est pas liée à la précision de la quantité ingérée, mais à d'autres erreurs (Heaney, 1993). Cet auteur préconise d'ailleurs l'utilisation de relevés de consommation d'aliments sur une durée de treize à dix-sept jours afin de minimiser les erreurs (Heaney, 1993). Cette technique d'appréciation du comportement alimentaire et sa correction paraissent excessives, et surtout difficiles à mettre en œuvre en raison du coût qu'elles représenteraient. D'autre part, elles ne s'imposent probablement pas du fait que les quantités de produits laitiers consommés par un individu sont parmi les aliments des plus simples à estimer (Bingham, 1987). Néanmoins, ce point est souvent négligé, ce qui peut conduire à un classement inapproprié de 5 à 10 % des femmes incluses dans une étude de consommation (Heaney, 1993), alors que de nombreuses précautions sont prises afin de minimiser l'erreur de mesure de la masse osseuse.

L'analyse de 43 études réalisées chez des femmes blanches et prenant en compte deux aspects principaux de la qualité de la méthodologie, l'exclusion des femmes en période de post-ménopause et l'estimation correcte des apports alimentaires en calcium, montre que seules douze études rassemblent ces deux critères de qualité et décrivent toutes un effet bénéfique du calcium sur la masse osseuse (Heaney, 1993).

Dans le cadre d'un effet bénéfique des apports en calcium sur la masse osseuse, il convient de distinguer la période de croissance (acquisition) et la période succédant au pic de masse osseuse (maintien de la masse osseuse).

Pendant la croissance

Indiscutablement, s'il faut un apport suffisant de calcium pour acquérir une masse osseuse correcte, un apport supplémentaire de calcium, au-dessus du niveau nécessaire (quel que soit ce niveau) ne conduira pas à la production d'une plus grande quantité d'os qu'il n'en est prévu par la programmation génétique ou par les besoins de support mécanique. Il n'y a donc pas de bénéfice supplémentaire à attendre d'un apport calcique supérieur au besoin. Le problème est de déterminer le besoin. Matkovic et Heaney (1992) ont analysé les résultats de plusieurs études et déterminé les niveaux d'apports nécessaires (et donc suffisants) de l'enfance à l'âge du pic de masse osseuse. Ces besoins sont les suivants : de 2 à 8 ans : 35 mmol/j ($\approx 1,4$ g/j), de 9 à 17 ans : 37 mmol/j ($\approx 1,5$ g/j) et de 18 à 30 ans : 24 mmol/j (≈ 1 g/j).

Des études récentes tendent à confirmer ces chiffres. Chez des jumeaux homozygotes, un apport supplémentaire de 17,5 mmol/j (700 mg/j) de calcium pendant 3 ans conduit à une augmentation de masse osseuse dans le groupe supplémenté (Johnston et coll., 1992). Chez des adolescentes, un apport supplémentaire en calcium de 8,75 mmol/j (\approx 350 mg/j) venant s'ajouter à un apport alimentaire moyen de 22 mmol/j (\approx 900 mg/j) a un effet bénéfique sur la densité osseuse (Lloyd et coll., 1992). Le gain de masse osseuse et l'effet bénéfique du calcium se poursuivrait jusqu'à la troisième ou quatrième décennie. Seule une étude suisse ne semble pas observer d'accumulation osseuse au-delà de l'âge de 18 ans (Bonjour et coll., 1991), mais il est possible que les jeunes Suisses acquièrent plus rapidement leur masse osseuse maximale compte tenu de leur consommation supérieure en laitages.

La fraction du calcium alimentaire absorbée, évaluée par double marquage isotopique, serait de seulement 35 % au cours de l'enfance et de l'adolescence, (Miller et coll., 1989 ; Miller et coll., 1988), c'est-à-dire plus faible que la quantité habituellement admise (Heaney, 1993). Par ailleurs, les pertes urinaires en calcium sont également accrues au cours de l'adolescence, indépendamment du niveau des apports calciques (Matkovic et coll., 1990). Autrement dit, en cas d'apports faibles, la formation de l'os ne peut avoir lieu. Ce fait pourrait servir d'argument afin d'augmenter les RDA (*Recommended Dietary Allowances*) actuellement en vigueur et surtout, de favoriser les campagnes de sensibilisation du public.

Enfin, deux phénomènes historiques récents pourraient être à l'origine de l'augmentation séculaire des fractures dues à l'ostéoporose : le premier est structurel. L'alimentation traditionnelle antérieure à la révolution industrielle était peut-être plus riche en calcium que l'alimentation actuelle. Si nos habitudes alimentaires ont changé au point de retentir sur notre squelette, il est fort probable que l'homme n'a pas eu le temps de s'adapter à ce bouleversement (Heaney, 1993). Cependant, l'adaptation naturelle d'un être vivant à une situation nouvelle moins favorable passe obligatoirement par la sélection génétique des sujets les mieux adaptés à la nouvelle situation. Dans la mesure où les complications de l'ostéoporose surviennent habituellement à un âge où la procréation n'est plus possible, il y a peu de chances que la descendance des sujets les plus fragiles soit mise en difficulté. Le second phénomène est conjoncturel. Tous les sujets nés entre 1920 et 1930 ont eu 9 à 25 ans entre 1939 et 1945, période de restriction alimentaire parfois sévère dans de nombreux pays d'Europe. Ces sujets ont probablement acquis un pic de masse osseuse plus faible qu'il n'aurait été en l'absence de disette. Tous ces sujets ont actuellement entre 65 et 75 ans, c'est-à-dire qu'ils entrent dans la période des fractures ostéoporotiques.

A l'âge adulte

Dans la mesure où l'ostéoporose concerne essentiellement la femme, cette période de maintien de la masse osseuse est divisée elle-même en trois périodes : préménopause, période de cinq ans succédant à la ménopause (post-ménopause immédiate) et période suivante allant jusqu'à la fin de la vie (post-ménopause tardive). Ces termes s'appliquent à la femme, mais il va de soi que l'homme en post-andropause est également concerné.

La masse osseuse diminuerait après le pic atteint vers l'âge de 30 ans (± 10 ans). Les études réalisées dans cette tranche d'âge font encore l'objet de controverses : certaines ne montrent pas de perte calcique sur une durée de 3 ans pour des apports calciques moyens de 700 mg/j (Mazess et Baden, 1991 ; Recker et coll., 1992). Ces données confirmeraient donc que les RDA actuelles suffisent au maintien de la masse osseuse chez les femmes âgées de 30 à 50 ans en bonne santé (Heaney, 1993). Cependant, un supplément diététique sous forme de produits laitiers fournis pendant 3 ans à des femmes âgées de 30 à 42 ans ayant au préalable une ration calcique élevée (voisine de 900 mg/j) prévient la perte osseuse observée chez les femmes non-supplémentées (Baran et coll., 1989).

Durant les cinq années qui suivent la ménopause, les femmes perdent 5 à 15 % de leur masse osseuse. Il est maintenant certain que le calcium n'a pas d'effet sur la perte osseuse au cours de cette période (Heaney, 1993). Cependant, cette conclusion a été abusivement étendue aux autres périodes de la vie de la femme, alors que la situation métabolique est tout à fait différente. La meilleure illustration de cela est le travail de Dawson-Hughes et coll. (1990) montrant que les femmes ayant de faibles apports présentent une perte osseuse, qu'un apport calcique supplémentaire réduit ou prévient cette dernière chez les femmes ménopausées depuis au moins 6 ans et que ce même apport est sans effet chez les femmes ménopausées depuis moins de 5 ans. L'absence de perte osseuse chez les femmes dont les apports en calcium atteignent en moyenne 22 mmol/j (≈ 900 mg/j) indiquerait qu'un apport de 900 mg est suffisant à cette période de la vie.

A distance de la ménopause, outre l'étude précédente, des travaux plus récents montreraient qu'un apport calcique supplémentaire est toujours bénéfique. L'addition de 25 mmol/j (≈ 1 g/j) au régime alimentaire de femmes ayant des apports spontanés de calcium élevés conduit à des résultats similaires (Reid et coll., 1993) à ceux exposés au paragraphe précédent (Dawson-Hughes et coll., 1990). Cela signifierait que des femmes ayant des apports élevés seraient néanmoins susceptibles de répondre favorablement à des suppléments calciques, comme s'il existait un effet pharmacologique du calcium. Finalement, chez des sujets âgés, même chez ceux qui ont eu une fracture du fémur, des suppléments calciques sont susceptibles de prévenir la perte osseuse (Chevalley et coll., 1991).

Une étude récente montre que la densité de la masse osseuse est liée positivement à la consommation de lait au cours de l'adolescence et de l'âge adulte, indépendamment des autres facteurs connus pour intervenir sur celle-ci (Soroko et coll., 1994). La relation concerne la DMO du rachis, de la hanche, du trochanter, du radius diaphysaire, mais pas celle du poignet, ni du col fémoral.

Apports en calcium et risque de fracture

Pour des raisons de facilité, la plupart des études nutritionnelles ont évalué la masse osseuse plutôt que le risque de fracture qui représente pourtant le but ultime de toute manœuvre thérapeutique. L'étude de Matkovic et coll. (1979) est probablement la première à avoir montré que des apports élevés en calcium ont un effet anti-fracture du col. Cependant, cette étude était transversale, ignorant par là les effets de multiples facteurs. Une étude longitudinale portant sur quatorze ans montre également que le taux de fractures est plus faible chez les sujets ayant des apports élevés en calcium (Holbrook et coll., 1988). Parmi les études du risque de fracture, la plus complète est certainement celle de Chapuy et coll. (1992) menée chez des femmes âgées vivant en institution et recevant un apport en calcium et vitamine D : la protection apparaît après six à douze mois de traitement. Enfin, le risque de fracture du col est réduit chez les sujets prenant des diurétiques thiazidiques. Le mécanisme d'action communément admis serait la réduction de l'excrétion urinaire de calcium – ce qui apporterait une confirmation indirecte du rôle du calcium – mais les composés thiazidiques pourraient directement inhiber la résorption osseuse (Peh et coll., 1993).

Les traitements par la parathormone (PTH) et le fluor augmentent la densité de l'os trabéculaire du rachis indépendamment des apports calciques, ce qui signifie que ces deux agents sont capables de transférer du calcium de l'os cortical vers l'os trabéculaire (Heaney, 1993). Ceci pourrait expliquer pourquoi dans certaines études, la DMO augmente au niveau du rachis alors que le taux des fractures augmente en périphérie. Cette constatation impose la prudence dès qu'on envisage la mise en route d'une manipulation thérapeutique et nutritionnelle. Les suppléments calciques et les réserves de vitamine D doivent toujours être pris en considération.

Interactions calcium – autres nutriments

Les fibres sont des polymères végétaux non digestibles possédant des charges négatives capables de former des complexes avec les cations. En théorie, les fibres peuvent donc interférer avec le calcium ingéré simultanément, au moins jusqu'à ce que les bactéries du côlon libèrent ces cations en hydrolysant les polymères.

L'alimentation traditionnelle occidentale contient peu de fibres (5 à 15 g/j en moyenne). Il est actuellement recommandé d'en absorber 20 à 30 g/j. Les fibres pourraient donc interférer avec l'absorption calcique. Ceci a été démontré chez l'animal, mais pas chez l'homme qui devrait vraisemblablement ingérer de grandes quantités de fibres pour qu'une diminution de l'absorption du calcium soit observée.

Les fibres ont en fait des compositions chimiques très différentes ne produisant pas les mêmes effets sur le calcium. L'un des plus défavorables a été observé avec 40 g de céréales contenant 12 g de son de blé. L'ingestion de ce mélange est responsable d'une diminution de 25,8 à 37,5 % de l'absorption du calcium provenant de produits laitiers (Weaver et coll., 1991). Au moins pour le son de blé, l'effet n'est donc pas très important compte tenu des quantités de fibres habituellement ingérées dans nos pays : l'absorption du calcium serait diminuée au maximum de 20 à 30 % pour une ration de 1 à 30 g/j de fibres (Heaney, 1993). Parallèlement, les arguments épidémiologiques sont plutôt rassurants sur le rôle des fibres dans l'alimentation. Trois études récentes comparant des femmes ayant des régimes végétariens (donc a priori des apports plus élevés de fibres dans leur alimentation) et des femmes ayant un régime omnivore montrent que les femmes appartenant au premier groupe ne présentent pas de diminution de DMO (Tesar et coll., 1992 ; Lloyd et coll., 1991 ; Reed et coll., 1994).

Le phosphore augmente la sécrétion de calcium dans le tube digestif, mais diminue les pertes urinaires en calcium. Les deux phénomènes se compensent et le stock calcique total a peu de chances d'être affecté. Si les apports en phosphore diminuent, la calciurie augmente, ce qui aggrave l'effet des apports bas au niveau de l'os. En revanche, en cas d'apports calciques très élevés, l'absorption intestinale du phosphore est diminuée, ce qui peut impliquer un déficit en phosphore. En tout état de cause, on manque de données chez le sujet âgé.

L'augmentation des apports en protéines accroît la charge acide à éliminer par le rein et par là-même, la perte urinaire en calcium. On peut estimer qu'un doublement de l'apport protéique augmente la calciurie de 50 % (Heaney, 1993). Néanmoins, le rapport calcium/protéine est le déterminant le plus important de l'acquisition osseuse au cours de la troisième décennie chez la femme. Il existe une corrélation inverse entre l'apport protéique et la perte osseuse chez la femme âgée (Freudenheim et coll., 1986). Compte tenu du bénéfice apporté par les suppléments protéiques au cours des fractures du col (Delmi et coll., 1990), il semble vraisemblable que, chez les sujets les plus âgés, la carence en protéines puisse être un élément déterminant de l'ostéoporose (Orwoll, 1992). Chez des patients des deux sexes âgés de 80 ans en moyenne, hospitalisés pour diverses raisons médicales, ceux dont l'apport protéique quotidien était supérieur ou égal à 1 g/kg/j avaient une DMO au niveau du col fémoral supérieure à celle

des patients dont l'apport protéique était inférieur à 1 g/kg/j (Geinoz et coll., 1993). Chez les hommes, la différence existait également au niveau de la DMO du rachis (Geinoz et coll., 1993). Après quatre semaines d'hospitalisation, la force musculaire et les performances physiques étaient supérieures chez les malades âgées ayant les apports protéiques les plus élevés (Geinoz et coll., 1993).

L'excès de sodium augmente l'excrétion urinaire de calcium (Zakardas et coll., 1989) dans des proportions modestes (0,6 à 2 mmol Ca urinaire /100 mmol Na (2,3 g) ingéré). Cet effet rénal ne serait important que pour des apports faibles en calcium (Bunker, 1994). Cependant, une étude plus récente remet en question cette notion : après contrôle des autres facteurs intervenant sur la minéralisation du squelette, le sodium n'a aucun effet sur la DMO des hommes et des femmes (Greendale et coll., 1994). Il aurait même un effet bénéfique discret sur la DMO du radius des hommes.

Vitamine D

La vitamine D, parmi d'autres actions, facilite l'absorption active du calcium présent dans le tube digestif. Cette action est particulièrement importante en cas d'apports alimentaires faibles en calcium. L'autre mécanisme d'absorption du calcium est passif. La proportion d'absorption par les deux mécanismes n'est pas précisément évaluée et dépend des apports.

La forme de réserve est la 25-hydroxyvitamine D (25-OHD) et son taux plasmatique en est le meilleur indicateur clinique. Les réserves en vitamine D sont généralement plus faibles chez le sujet âgé que chez l'adulte jeune. Même sans signe évident d'ostéomalacie, les taux élevés de PTH et le bas niveau d'absorption témoignent d'une carence latente révélée par la correction de ces deux variables sous apport de vitamine D.

Des apports en vitamine D réduisent la perte d'os hivernale et abaissent les taux élevés de PTH (Dawson-Hughes et coll., 1991). Une injection unique de vitamine D (150 000 - 300 000 UI) à la fin de chaque année conduit à une réduction de l'incidence des fractures de tous types (Heikinheimo, 1992). Au cours d'une étude portant sur trois ans, l'apport supplémentaire en calcium (1 200 mg/j) et vitamine D (20 µg/j) de 3 270 femmes âgées vivant en institution a conduit à une diminution à la fois de la perte osseuse et de l'incidence des fractures dès la fin de la première année (Chapuy et coll., 1992).

Dans toutes les études menées en Europe et aux USA, la prévalence de la carence en vitamine D est élevée dans la population adulte ou âgée. Cependant, aucune de ces études ne fait mention de signes francs d'ostéomalacie. La carence en vitamine D est due à l'insuffisance d'expo-

sition solaire, au moins en France où le lait n'est pas enrichi en vitamine D. L'insuffisance d'exposition solaire n'est pas le fait des pays du Nord de l'Europe : dans l'étude EURONUT-SENECA, des taux plasmatiques de 25-OHD très faibles étaient observés dans les pays du Sud de l'Europe où les femmes âgées ne s'exposent pas au soleil (Euronut, 1991). Outre la réduction de synthèse de vitamine D par le manque d'exposition solaire, le sujet âgé présente deux anomalies liées à l'âge ayant pour conséquence une moins bonne adaptation à des apports faibles en calcium avec d'une part, une diminution d'activation de la 1- α hydroxylase rénale sous l'action de la parathormone (Slovik et coll., 1981) et d'autre part, une diminution de la sensibilité de la muqueuse intestinale au calcitriol (Francis et coll., 1984). Pour toutes ces raisons, on peut considérer que les besoins en vitamine D augmentent avec l'âge.

Compte tenu des nombreuses actions de la vitamine D, il est surprenant que le sujet âgé ayant une carence ne présente pas plus de troubles, ce qui laisse supposer qu'on ne connaît pas tout du mécanisme d'action de la vitamine D. Quoi qu'il en soit, il est désormais admis que la vitamine D joue un rôle important dans la genèse de l'ostéoporose.

Vitamine K

La vitamine K est nécessaire à la γ -carboxylation des résidus d'acide glutamique de nombreuses protéines dont les plus connues sont impliquées dans les voies de coagulation. La filtration et l'élimination de la vitamine K du sang circulant se faisant principalement au niveau du foie, les γ -carboxylations diminuent vraisemblablement dans les autres tissus avant que le déficit en vitamine K ne se traduise par une hypocoagulabilité.

Dans le contexte de l'ostéoporose, deux protéines sont intéressées par un éventuel déficit en vitamine K : l'ostéocalcine et la néphrocalcine. Une fraction de l'ostéocalcine synthétisée par les ostéoblastes ($\approx 30\%$) n'est pas incorporée dans la matrice osseuse et apparaît dans la circulation où elle peut être dosée comme marqueur de l'ostéof ormation. Sous anti-vitamines K, le taux d'ostéocalcine dans le sang circulant diminue nettement. Parallèlement, la fixation de l'ostéocalcine à l'hydroxyapatite diminue. La carence en vitamine K devrait donc avoir des effets sur le squelette qui se révèlent en fait difficiles à mettre en évidence. Il est probable que les effets du déficit en vitamine K sont multiples, portant à la fois sur la formation et sur le remodelage osseux, mais aussi sur l'excrétion urinaire de calcium, et que ces effets s'annulent (Heaney, 1993). Un déficit en vitamine K est aussi le reflet d'un mauvais état nutritionnel.

La vitamine K est présente dans les végétaux. Il est très improbable que des apports alimentaires soient suffisamment faibles pour affecter le méta-

bolisme osseux dans les conditions normales ; par contre, ce pourrait être le cas quand la demande est élevée au cours de situations où l'ostéofor-
mation est accélérée (Bunker, 1994).

Autres vitamines

La vitamine C est un facteur essentiel du processus d'hydroxylation des résidus lysine et proline du procollagène. Une carence en vitamine C pourrait donc favoriser l'ostéoporose. Ce lien est difficile à établir du fait de la fréquence du déficit en vitamine C dans la population âgée. Les vitamines du groupe B (acide folique, B6 et B12) sont toutes nécessaires au métabolisme de la méthionine et de l'homocystéine. En présence d'un déficit en ces vitamines, la concentration plasmatique d'homocystéine s'élève. Des taux élevés d'homocystéine ont été relevés chez des sujets âgés, sans qu'on puisse préciser s'ils sont en relation avec l'âge ou les déficits vitaminiques. L'apport en ces vitamines a pu faire baisser les taux circulants d'homocystéine. On ne peut cependant affirmer que l'hyper-homocystéinémie affecte le métabolisme osseux (Bunker, 1994).

Oligoéléments

Le zinc, le cuivre et le manganèse sont des cofacteurs d'enzymes intervenant dans la synthèse de la matrice osseuse. Chez des animaux en période de croissance, des déficits en ces produits engendrent des anomalies du squelette. Ces minéraux pourraient influencer directement le processus de remodelage osseux et affecter la résistance osseuse par leur impact sur la réparation des microtraumatismes répétés. Cependant, on ne sait que très peu de choses sur ces mécanismes. Une fois construit, l'os semble relativement à l'abri de ces éventuels déficits d'apports. Chez l'homme, bien que le déficit en zinc conduise à un retard de croissance, on ne sait pas si des déficits en cet élément sont impliqués dans les mécanismes de l'ostéoporose : le déficit en zinc est fréquent parmi la population âgée vivant en institution et il est impossible d'établir actuellement une relation de cause à effet (Bunker, 1994).

Le déficit en manganèse est difficile à induire chez l'homme et il paraît peu probable qu'il puisse être impliqué dans la genèse de l'ostéoporose. Le cuivre, en association ou non avec le calcium, ralentirait la perte osseuse chez la femme en période de post-ménopause. Le déficit en cuivre est rare.

L'aluminium contenu dans les ustensiles de cuisine est susceptible d'augmenter le risque de fracture du col fémoral (RR = 1,8), en particulier quand

on y fait cuire des fruits acides (tomate, pommes et rhubarbe). Par contre, les nombreux pansements gastriques anti-acide, dont 92 % contiennent de l'aluminium, ne représentent pas un risque accru de fracture (Cumming et Klineberg, 1994). Par ailleurs, la 1,25-vitamine D3 et le fluor auraient un effet protecteur en empêchant le dépôt d'aluminium sur l'os (Ittel et coll., 1993).

Le magnésium, constituant mineur de l'os, est nécessaire à la synthèse de la 1,25-OHD et à l'action de la PTH. Le déficit en magnésium est associé à une réduction du magnésium osseux. Son métabolisme est associé à celui du bore, autre oligo-élément dont le déficit pourrait être impliqué dans la genèse de l'ostéoporose (Bunker, 1994).

Le bore joue un rôle dans le métabolisme osseux chez l'animal. Un apport en bore semble protéger l'animal des effets d'un déficit en magnésium ou en vitamine D (Bunker, 1994). Chez la femme en post-ménopause, l'apport en bore augmente les concentrations de calcium, de 25-OHD, de β -œstradiol, de testostérone et diminue la calciurie (Nielsen et coll., 1987 ; Nielsen et coll., 1990). Le bore est présent dans les fruits et les légumes. Par ailleurs, il a été longtemps admis que les régimes végétariens avaient une action protectrice vis-à-vis de l'ostéoporose, celle-ci étant moins fréquente chez les sujets végétariens que chez les sujets omnivores (Ellis et coll., 1972). Cependant, cette hypothèse a été réfutée récemment, la densité osseuse trabéculaire ou corticale n'étant pas différente chez les femmes ayant un régime lacto-ovovégétarien, aussi bien en préménopause (Lloyd et coll., 1991), en post-ménopause (Tesar et coll., 1992) que chez des femmes âgées (Reed et coll., 1994).

Enfin, le fluor augmente la densité minérale de l'os trabéculaire vertébral (Meunier et coll., 1989), diminue la résorption osseuse et diminuerait l'incidence des fractures vertébrales (Simonen et Laitinen, 1985). Toutefois, la minéralisation de l'os trabéculaire se ferait aux dépens de l'os cortical, comme en témoignerait la plus grande incidence des fractures diaphysaires. Le risque serait important en cas d'absorption de doses massives de fluor associées à des apports faibles en calcium. Dans certains cas, cet apport massif a été responsable de fluorose osseuse clinique. C'est à l'évidence un oligo-élément dont l'utilisation thérapeutique (action préventive aussi bien que curative) fait l'objet de nombreuses controverses. Enfin, compte tenu du peu d'études sur le rôle de ces éléments, il convient de rester attentif à toute nouvelle donnée.

En conclusion, les liens entre nutrition et fractures liées à l'ostéoporose existent à deux niveaux :

- Un niveau de prévention par l'éducation du public de façon à ce qu'il prenne conscience que des apports insuffisants en calcium, protéines et vitamine D (et peut-être d'autres nutriments) diminuent la densité minérale osseuse et abaissent le seuil fracturaire.
- Un niveau de prise en charge thérapeutique après fractures faisant appel à la formation des médecins afin que ces derniers sachent que des apports en calcium, protéines (et vitamine D ?) améliorent les pronostics vital et fonctionnel des sujets âgés présentant une fracture du col du fémur. Par conséquent, ils doivent inciter leurs patients à augmenter leur apport alimentaire quotidien en ces produits.

BIBLIOGRAPHIE

BARAN D, SORENSEN A, GRIMES J, LEW R, KARELLAS A, JOHNSON B, ROCHE J. Dietary modification with dairy products for preventing bone loss in premenopausal women : a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **70** : 264-270

BINGHAM SA. The dietary assessment of individuals ; methods, accuracy, new techniques and recommendations. *Nutr Abstr Rev* 1987 ; **57** : 705-742

BLUMSOHN A, HERRINGTON K, HANNON RA, SHAO P, EYRE DR, EASTELL R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** 730-735

BONJOUR JP, THEINTZ G, BUCHS B, SLOSMAN D, RIZZOLI R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **73** : 555-563

BUNKER VW. The role of nutrition in osteoporosis. *Br J Biomed Sci* 1994, **51** : 228-240

CHAPUY MC, ARLOT ME, DUBEUF F, BRUN J, CROUZET B, ARNAUD S, DELMAS PD, MEUNIER PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1637-1642

CHEVALLEY T, RIZZOLI R, NYDEGGER V, SLOSMAN D, TKATCH L, RAPIN C-H, VASEY H, BONJOUR JP. Preferential low bone mineral density of the femoral neck in patients with a recent fracture of the proximal femur. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 147-154

CUMMING RG. Calcium intake and bone mass : a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990, **47** : 194-201

CUMMING RG, KLINEBERG RJ. Aluminium in anti-acids and cooking pots and the risk of hip fractures in elderly people. *Age Ageing* 1994, **23** : 468-472

DAWSON-HUGHES B, DALLAL GE, KRALL EA, HARRIS S, SOKOLL LJ, FALCONER G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991, **115** : 505-512

DAWSON-HUGHES B, DALLAL GE, KRALL EA, SADOWSKI L, SAHYOUN N, TANNENBAUM S. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990, **323** : 878-883

- DELMI M, RAPIN CH, BENGEOA JM, DELMAS PD, VASEY H, BONJOUR JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990 ; **335**, 1013-1016
- ELDERS PJ, NETELEMBOBOS JC, LIPS P, KHOE E, VAN GINKEL FC et coll. Perimenopausal bone mass and risk factors. *Bone Miner* 1989, **7** : 289-299
- ELLIS FR, HOLESCH S, ELLIS JW. Incidence of osteoporosis in vegetarians and omnivores. *Am J Clin Nutr* 1972, **25** : 555-558
- EURONUT-SENECA, Nutrition and the elderly in Europe. *Eur J Clin Nutr* 1991, **45** (Suppl. 3) : 1-196
- FRANCIS RM, PEACOCK M, TAYLOR GA, STORER JH, NORDIN BEC. Calcium malabsorption in elderly women with vertebral fractures : evidence for resistance to the action of vitamin D metabolites on the bowel. *Clin Sci* 1984, **66** : 107-109
- FREUDENHEIM JL, JOHNSON NE, SMITH EL. Relationships between usual nutrient intake and bone mineral content of women 35-65 years of age : longitudinal and cross-sectional analysis. *Am J Clin Nutr* 1986, **44** : 863-876
- GEINOZ G, RAPIN CH, RIZZOLI R, KRAEMER R, BUCHS B, SLOSMAN D, MICHEL JP, BONJOUR JP. Relationship between bone mineral density and dietary intakes in the elderly. *Osteoporosis Int* 1993, **3** : 242-248
- GREENDALE GA, BARRETT-CONNOR E, EDELSTEIN S, INGLES S, HAILE R. Dietary sodium and bone mineral density : result of a 16-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 1050-1055
- HANSEN MA, OVERGAARD K, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C. Potential risk factors for development of post-menopausal osteoporosis examined over a 12-year period. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 95-102
- HEANEY RP. Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1993, **13** : 287-316
- HEIKINHEIMO RJ, INKOVAARA JA, HARJU EJ, HAAVISTO MV, KAARELA RH et coll. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 105-110
- HOLBROOK TL, BARRETT-CONNOR E, WINGARD DL. Dietary calcium and risk of hip fracture : 14-year prospective population study. *Lancet* 1988, **2** : 1046-1049
- ITTEL TH, GLADZIWA U, SIEBERTH HG. Synergistic effect of 1,25-vitamin D3 and fluoride on bone aluminium accumulation. *Bone* 1993, **14** : 427-432
- JOHNSTON CC JR, MILLER JZ, SLEMENDA CW, REISTER TK, HUI S et coll. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992, **327** : 82-87
- KANIS JA, PASSMORE R. (a) Calcium supplementation of the diet -I. *Br Med J* 1989, **298** : 137-140
- KANIS JA, PASSMORE R. (b) Calcium supplementation of the diet -II. *Br Med J* 1989, **298** : 205-208
- LLOYD T, ANDON MB, ROLLINGS N, DEMERS LM, EGGLI DF, et coll. The effect of calcium supplementation on total body bone mineral density in adolescent females. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : S136
- LLOYD T, SCHAEFFER JM, WALKER MA, DEMERS LM. Urinary hormonal concentrations and spinal bone densities of premenopausal vegetarian and nonvegetarian women. *Am J Clin Nutr* 1991, **54** : 1005-1010
- MATKOVIC V, FONTANA D, TOMINAC C, GOEL P, CHESNUT CH. Factors that influence peak bone mass formation : a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990, **52** : 878-888

- MATKOVIC V, HEANEY RP. Calcium balance during human growth. Evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992, **55** : 992-996
- MATKOVIC V, KOSTIAL K, SIMONOVIC I, BUZINA R, BRODAREC A, NORDIN BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979, **32** : 540-549
- MAZESS RB, BARDEN HS. Bone density in premenopausal women : effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr* 1991, **53** : 132-142
- MEUNIER PJ, FEMENIAS M, DUBCEUF F, CHAPUY MC, DELMAS PD. Augmentation de la densité osseuse vertébrale chez des grands buveurs d'une eau minérale riche en fluor. *La Presse Med* 1989, **18** : 1423-1426
- MILLER JZ, SMITH DL, FLORA L, PEACOCK M, JOHNSTON CCJR. Calcium absorption in children estimated from single and double stable calcium isotope techniques. *Clin Chem Acta* 1989, **183** : 107-113
- MILLER JZ, SMITH DL, FLORA L, SLEMENDA C, JIANG X, JOHNSTON CCJR. Calcium absorption from calcium carbonate and a new form of calcium (CCM) in healthy male and female adolescents. *Am J Clin Nutr* 1988, **48** : 1291-1294
- NIELSEN FH, HUNT CD, MULLEN LM, HUNT JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J* 1987, **1** : 394-397
- NIELSEN FH, MULLEN LM, GALLAGHER SK. Effect of boron depletion and repletion on blood indicators of calcium status in humans fed a magnesium-low diet. *J Trace Elem Exp Med* 1990, **3** : 45-54
- ORWOLL ES. Protein intake and the development of senile osteoporosis. In : *Protein intake and bone health*, 1st International Workshop, Paris, 1992
- PEH CA, HOROWITZ M, WISHART JM, NEED AG, MORRIS HA, NORDIN BEC. The effect of chlorothiazide on bone-related biochemical variables in normal post-menopausal women. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 513-516
- RECKER RR, LAPPE JM, DAVIES KM, KIMMEL DB. Change in bone mass immediately before menopause. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 857-862
- REED JA, ANDERSON JJB, TYLAVSKY FA, GALLAGHER JR PN. Comparative changes in radial-bone density of elderly female lactoovovegetarians and omnivores. *Am J Clin Nutr* 1994, **59** : 1197S-1202S
- REID IR, AMES RW, EVANS MC, GAMBLE GD, SHARPE SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in late postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993, **328** : 460-464
- RICO H, RELEA P, REVILLA M, HERNANDEZ ER, ARRIBAS I, VILLA LF. Biochemical markers of nutrition in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1993, **52** : 331-333
- SIMONEN O, LAITINEN O. Does fluoridation of drinking-water prevent bone fragility and osteoporosis ? *Lancet* 1985, **2** : 432-433
- SLOVICK DM, ADAMS JS, NEER RM, HOLICK MF, POTTS JT JR. Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *N Engl J Med* 1981, **305** : 372-374
- SOROKO S, HOLBROOK TL, EDELSTEIN S, BARRETT-CONNOR E. Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women. *Am J Public Health* 1994, **84** : 1319-1322
- TESAR R, NOTELOVITZ M, SHIM E, KAUWELL G, BROWN J. Axial and peripheral bone density and nutrient intakes of postmenopausal vegetarian and omnivorous women. *Am J Clin Nutr* 1992, **56** : 699-704

VAN BERESTEIJN ECH, VAN'T HOF MA, SCHAAFSMA G, DE WAARD H, DUURSMAN SA. Habitual dietary calcium intake and cortical bone loss in perimenopausal women : a longitudinal study. *Calcif Tissue Int* 1990, **47** : 338-344

WEAVER CM, HEANEY RP, MARTIN BR, FITZSIMMONS ML. Human calcium absorption from whole wheat product. *J Nutr* 1991, **121** : 1769-1775

WICKHAM CAC, WALSH K, COOPER C, BARKER DJP, MARGETTS BM, et coll. Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture : a prospective study. *Br Med J* 1989, **299** : 889-892

ZAKARDAS M, GOUGEON-REYBURN R, MARLISS EB, et coll. Sodium chloride supplementation and urinary calcium excretion in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1989, **50** : 1088-1094

11

Facteurs environnementaux

L'ostéoporose, caractérisée par un risque accru de fractures spontanées ou de fractures survenant après un traumatisme minime, résulte de l'intervention simultanée de différents facteurs qui agissent sur la fréquence même de ces fractures : l'âge, la masse osseuse, les circonstances à l'origine de la fracture, en particulier la chute.

Ces trois facteurs sont eux-mêmes sous la dépendance de divers autres facteurs, dont des facteurs environnementaux, c'est-à-dire des facteurs extérieurs au sujet et dont il pourrait se passer sans altérer ses chances de vie. Cela exclut les facteurs propres au sujet (facteurs génétiques, antécédents fracturaires, variables anthropologiques et facteurs endocriniens sexuels), les facteurs extérieurs mais nécessaires à la survie, comme les facteurs médicamenteux qui modifient en priorité le facteur chute, et les facteurs nutritionnels qui agissent sur la masse osseuse et les facteurs pathologiques qui dépendent principalement de l'âge.

Parmi les facteurs environnementaux, l'étude de la littérature permet de discuter le rôle du tabac, de la caféine, de l'alcool et de l'activité physique.

Tabac

La consommation de tabac baisse chez l'adulte dans les pays occidentaux, mais elle augmente chez les jeunes qui fument plus tôt et d'une façon générale, elle s'accroît chez les jeunes filles. Cette évolution pose donc un nouveau problème centré sur le risque. Ill et Alexandre (1993) ont réalisé une méta-analyse qualitative portant sur 40 études publiées entre 1972 et 1992 concernant l'effet du tabac et montrent que les résultats de ces études sont contradictoires tant au niveau de la densité osseuse vertébrale qu'au niveau de la densité osseuse du col fémoral. Cette analyse ne permet donc pas de conclure à l'existence d'une relation entre tabac et ostéoporose. L'analyse quantitative sur le risque de survenue de fracture du col du fémur aboutit à une valeur de risque relatif (RR) égale à 1,33 pour les études cas-témoins et égale à 1,63 pour les études prospectives (Ill et Alexandre, 1993).

Il apparaît bien établi que le tabac entraîne une diminution de la masse osseuse chez les fumeurs adultes âgés ; cependant, Bauer et coll. (1993) n'ont pas retrouvé de relation nette entre le nombre de paquets-années et la masse osseuse, sauf au niveau du calcaneum où l'on note une relation négative : - 0,6 % pour 10 paquets-années. En revanche, la durée de l'intoxication tabagique pourrait être un facteur majeur comme le montre l'absence de diminution de masse osseuse chez des sujets fumeurs, hommes et femmes, âgés de 21 à 23 ans, suivis depuis leur enfance (7 à 9 ans à l'inclusion dans l'étude) pendant 14 ans (Fehily et coll., 1992)

De nombreuses études montrent que cette intoxication est associée à différents facteurs liés au développement de l'ostéoporose. Toutefois, Hopper et Seeman (1994) mettent en évidence qu'indépendamment des co-facteurs associés, le tabac entraîne une diminution de la masse osseuse. En effet, comme l'illustre le tableau 11.I, la comparaison de 41 paires de jumelles, dont 21 paires de jumelles monozygotes, âgées de 49 ans montre que la diminution de masse osseuse chez les fumeuses, aussi bien au niveau du col du fémur et de la diaphyse fémorale qu'au niveau de la colonne lombaire, dépend du nombre de paquets-années.

Tableau 11-I – Variation de la densité osseuse en fonction du nombre de paquets-années

41 paires jumelles (49 ans) (21 monozygotes)	DMO de la colonne lombaire (%)	DMO du col du fémur (%)	DMO de la diaphyse fémorale (%)
Différence de 10 paquets-années	2,0 (p = 0,01)	0,9 (p = 0,25)	1,4 (p = 0,04)
Différence de 20 paquets-années	9,3 (p = 0,008)	5,8 (p = 0,06)	6,5 (p = 0,09)

Les mécanismes d'actions du tabac comportent des effets directs et indirects sur l'os. Les effets directs sont la diminution de la synthèse de collagène par les cellules embryonnaires (Galvin et coll., 1988) et un effet délétère sur la prolifération des ostéoblastes (Fang et coll., 1991). Les effets dits indirects se traduiraient par une diminution de l'absorption digestive du calcium, d'où une hyper-résorption osseuse (augmentation de la calciurie, augmentation de la pyridinoline et diminution de la PTH). Le tabac aurait également un effet anti-œstrogénique se manifestant par une diminution de la production d'œstrogènes périphériques, une augmentation de la FSH et de la LH accompagnées d'une augmentation de la destruction des œstrogènes exogènes, d'où une précocité de la ménopause (- 0,5 déviation standard) et un effet négatif sur le traitement hormonal substitutif (Ill et Alexandre, 1993). Le tabac diminue en effet l'efficacité

du traitement hormonal substitutif chez les femmes en post-ménopause (Kiel, Baron et coll., 1992). En outre, il entraîne une diminution du poids corporel associée à une répartition différente des graisses. Enfin, il aurait un effet sur le taux d'œstrogènes endogènes, mais les résultats prêtent encore à controverse (Friedeman et coll., 1987 ; Longcope et Johnston, 1988 ; Khaw et coll., 1988 ; Slemenda et coll., 1989).

Par accélération de la perte osseuse, le tabac entraîne donc une diminution de la masse osseuse. Cependant, certaines questions se posent toujours : effet du tabac sur le capital osseux, type d'os atteint, diminution de l'efficacité des œstrogènes en post-ménopause et surtout, effet non fermement établi sur les fractures.

Café

Une étude réalisée par Cummings et coll. (1995) place désormais le café comme l'un des facteurs de risque non négligeable de la fracture du col du fémur, indépendamment de tout facteur confondant. La caféine qui modifie le taux d'AMP_c intervenant dans la réponse résorptive à la PTH, n'est cependant pas toujours reconnue comme facteur de risque (Cooper et coll., 1992). Elle agirait essentiellement sur l'os cortical et moins sur l'os trabéculaire (Hernandez-Avila et coll., 1993). La masse osseuse variant avec l'âge, il semble qu'une dose de 100 mg de caféine s'avère plus toxique chez les personnes âgées de 70 à 80 ans (Cooper et coll., 1992). Après absorption de caféine, aucune modification du taux d'œstrogènes circulants n'est décelable. Une association avec l'alcool et le tabac est toujours retrouvée. Par ailleurs, l'importance du régime calcique n'est pas négligeable puisque la perte osseuse est augmentée chez les femmes à forte consommation de café et à faible consommation calcique (Harris et Dawson-Hugues, 1994). L'étude épidémiologique américaine Rancho Bernardo montre en outre que la prise d'un verre de lait par jour ne vient pas modifier cette perte osseuse (Barrett-Connor et coll., 1994).

Alcool

L'impact de la consommation alcoolique sur la masse osseuse n'est pas reconnu de façon certaine. Globalement, dans de nombreuses études, la consommation alcoolique n'apparaît pas comme un facteur prédictif important (Bauer et coll., 1993). Toutefois, elle peut réduire la masse osseuse et augmenter la fréquence des fractures, surtout chez l'homme. La durée d'intoxication plus que la dose paraît importante. Cependant, des études montrent l'absence de retentissement osseux, en particulier lorsque

la consommation est modeste (Cummings et coll., 1995), et même une augmentation de la densité osseuse, en particulier lors de « l'alcoolisme mondain ».

En réalité, le problème de l'alcool est rendu difficile par plusieurs questions :

- Comment définir la dose toxique ? Aux États-Unis, elle est de 0,50 once d'alcool, 120 onces de bière, 50 onces de vin, soit environ 15 g d'alcool.
- Les mécanismes d'action de l'alcool sur l'os ne sont pas tous compris parfaitement.
- La réduction de l'absorption intestinale de calcium se surajoute à l'altération de l'appétit pour entraîner un hyperparathyroïdisme secondaire.
- L'hypomagnésémie des sujets alcooliques pourrait aussi stimuler la sécrétion de parathormone. Le mécanisme de l'hyper-résorption qui en résulte n'est pas reconnu par tous les auteurs. En revanche, l'atteinte de l'ostéof ormation est authentifiée par une possible altération du métabolisme de la vitamine D et une action toxique directe sur les ostéoblastes (diminution de la différenciation et de la prolifération cellulaire).
- Enfin, l'alcool pourrait agir sur le métabolisme œstrogénique.

Exercice physique

Les effets de l'activité physique sur l'os sont indiscutables : l'immobilisation entraîne une ostéoporose responsable d'une augmentation de la fréquence des fractures (Jonsson et coll., 1993) tandis que l'exercice physique ou le sport pratiqué dans des limites raisonnables entraînent une augmentation de la densité osseuse. Toutefois, l'amplitude des effets de l'exercice physique reste controversée de sorte que son usage à titre thérapeutique préventif ou curatif est fortement discuté.

Effets de l'exercice physique chez l'adulte jeune

Les travaux concernant l'effet de l'exercice physique sur la masse osseuse chez l'adulte jeune sont relativement peu nombreux. Ils montrent un effet bénéfique sur l'acquisition du capital de masse osseuse, sauf en cas de sur-entraînement (danse, athlétisme, particulièrement patinage artistique et course à pied) qui conduit à un retard de l'apparition des premières règles chez l'adolescente ou à une aménorrhée chez la femme jeune. En fait, le problème est multi-factoriel :

- Il y a synergie avec les hormones sexuelles : une aménorrhée se crée par l'intermédiaire d'un mécanisme opioïde jouant sur l'axe hypothalamo-ovarien. Ce phénomène est réversible.

- Il y a synergie avec le calcium alimentaire : l'exercice nécessite un apport accru en calcium ; en cas d'apport insuffisant, un transfert du calcium des os non porteurs aux os porteurs pourrait survenir.
- Il y a synergie avec le poids corporel : l'effet toxique de l'exercice est retardé quand le poids est normal.

L'exemple le plus représentatif de la synergie de ces différents facteurs avec la masse osseuse est représenté par l'anorexie mentale (Seeman et coll., 1992). Enfin, chez l'adolescent et l'adulte jeune, il faut distinguer l'effet local et systémique de ceux de l'exercice physique. En tout état de cause, les exercices en charge paraissent fortement recommandés. En conclusion, l'exercice physique semble efficace, mais un modèle ostéogénique n'a pas encore été décrit.

Effets de l'exercice physique chez l'adulte âgé

Diverses études longitudinales montrent le gain nul ou minime de l'exercice physique sur la masse osseuse. En cas d'arrêt, le gain est perdu très rapidement. La conclusion paraît donc pessimiste. Cependant les études transversales confirment l'intervention de divers facteurs sur la masse osseuse comme la vitesse de marche, la station debout, le statut fonctionnel (se lever d'une chaise par exemple) (Cummings et coll., 1995).

Le type d'exercice physique est important, en particulier les exercices en charge, aussi bien au niveau de l'os cortical que de l'os spongieux. Là encore, la notion de surentraînement prend une importance capitale. En conclusion, les études épidémiologiques semblent apporter une note optimiste en montrant une diminution du risque fracturaire liée à l'exercice physique, en particulier au niveau du col du fémur.

Un travail récent montre la relation étroite entre la masse musculaire et la masse osseuse expliquant une réponse localisée avant d'être généralisée.

BIBLIOGRAPHIE

BARRETT-CONNOR E, CHUN CHANG J, EDELSTEIN SL. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. *JAMA* 1994, **271** : 280-283

BAUER DC, BROWNER WS, CAULEY JA, ORWOLL ES, SCOTT JC, BLACK DM, TAO JL, CUMMINGS SR. Factors associated with appendicular bone mass in older women. *Ann Intern Med* 1993, **118** : 657-665

COOPER C, ATKINSON EJ, WAHNER HW, O'FALLON WM, RIGGS BL, JUDD HL, MELTON LJ. Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis ? *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 465-471

CUMMINGS SR, NEVITT MC, BROWNER WS et coll. Risks factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995, **330** : 387-392

- FANG MA, FROST PJ, JIDA-KLEIN A, HAHN JJ. Effects of nicotine on cellular function in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Bone* 1991, **12** : 283-286
- FEHILY AM, COLES RJ, EVANS WD, ELWOOD PC. Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr* 1992, **56** : 579-586
- FRIEDEMANN AJ, RAVNIKAR VA, BABIERI RL. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and non smokers. *Fertil Steril* 1987, **47** : 457
- GALVIN RJ, RAMP WK, LENZ LG. Smokeless tobacco contains a non nicotine inhibitor of bone metabolism. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988, **95** : 292-300
- HARRIS SS, DAWSON-HUGUES B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994, **60** : 573-578
- HERNANDEZ-AVILA M, STAMPFER MJ, RAVNIKAR VA, WILLETT WC, SCHIFF I, FRANCIS M, LONGCOPE C, MCKINLAY S. Caffeine and other predictors of bone density among pre- and perimenopausal women. *Epidemiology* 1993, **4** : 128-134
- HOPPER JL, SEEMAN E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *N Engl J Med* 1994, **330** : 387-392
- ILL P, ALEXANDRE C. Le tabac, facteur de risque, mythe ou réalité ? *Rev Rhum* 1993, **60** : 280-286
- JONSSON B, SERNBO I, KRISTENSSON H, JOHNNELL O. Hip fractures in middle-aged men : a consequence of early retirement and alcohol misuse ? *Alcohol & Alcoholism* 1993, **28** : 709-714
- KHAW KT, CHIR MBB, TAZUKE S, BARRETT-CONNOR E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in post-menopausal women. *N Engl J Med* 1988, **318** : 1705-1708
- KIEL DP, BARON JA, ANDERSON JJ, HANNAN MT, FELSON DT. Smoking eliminates the protective effect of oral estrogens on the risk for hip fracture among women. *Ann Intern Med* 1992, **116** : 716-721
- LONGCOPE C, JOHNSTON CC. Androgen and estrogen dynamics in pre and post menopausal women : a comparison between smokers and non smokers. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, **67** : 379-383
- SEEMAN E, SZMUKLER GI, FORMICA C, TSALAMANDRIS C, MESTROVIC R. Osteoporosis in anorexia nervosa : the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 1467-1474
- SLEMENDA CW, HUI SL, LONGCOPE C, JOHNSTON CC. Cigarette smoking. Obesity and bone mass. *J Bone Miner Res* 1989, **4** : 737-741

V

Stratégies
de traitement
et de prévention

Introduction

Le facteur de risque majeur de perte osseuse est la carence œstrogénique chez la femme à partir de la ménopause. La prévention de cette perte osseuse est donc basée sur le traitement hormonal substitutif (THS) administré au moment de la ménopause. De nombreuses études portant sur des effectifs importants de femmes ont en effet montré son efficacité par une réduction des taux de fractures ostéoporotiques. Malgré cette efficacité démontrée, le traitement hormonal substitutif n'est pas largement répandu et l'observance reste médiocre (seulement 30 % des 3 millions de femmes concernées le prennent en France). Les traitements sont aujourd'hui bien définis, avec des modes d'administration multiples, mais l'effet sur l'augmentation de l'incidence de cancer du sein reste controversé. Le mécanisme d'action des œstrogènes sur l'os est l'objet de nombreuses recherches, qui ouvriront probablement la voie à de nouvelles perspectives thérapeutiques, avec l'utilisation par exemple des agonistes d'œstrogènes.

La durée optimale du traitement hormonal substitutif pour prévenir l'ostéoporose et réduire le taux de fractures est encore à l'étude. Certains auteurs préconisent une période minimale de sept ans. Mais même maintenu suffisamment longtemps, il n'est pas certain que le traitement ait un effet rémanent. De plus, il n'y a actuellement aucune étude sur les conséquences d'un traitement à très long terme.

Les thérapeutiques de l'ostéoporose sont principalement constituées par la calcitonine et les bisphosphonates. Ces thérapeutiques ne s'inscrivent pas aujourd'hui dans une stratégie de prévention. La calcitonine est normalement sécrétée par les cellules parafolliculaires de la thyroïde et régule le taux de calcium sanguin en bloquant l'activité des ostéoclastes. Des études ont montré que l'administration de calcitonine pouvait conduire à une augmentation de la densité osseuse et de ce fait réduire le risque fracturaire. La calcitonine a également un effet analgésique. Son utilisation a été limitée du fait de ses effets secondaires (allergies, nausées...). Administrée oralement, la calcitonine est dégradée dans le tractus gastro-intestinal et nécessite donc une voie parentérale ou sous-cutanée ; une formulation en spray nasal est actuellement disponible.

Les bisphosphonates sont des structures P-C-P qui se fixent sur le cristal d'hydroxyapatite phosphate tricalcique qui constitue la trame de l'os. Contrairement aux pyrophosphates, ils sont résistants aux phosphatases endogènes. Ce sont des régulateurs endogènes du turn-over osseux qui inhibent la résorption osseuse et la minéralisation in vitro. Leurs effets inhibiteurs sur la résorption osseuse dépendent de la nature des radicaux branchés sur la chaîne phosphocarbonée. Plusieurs produits dérivés de cette famille sont en cours d'investigation. Actuellement, seul l'etidronate est commercialisé. Son effet inhibiteur sur la minéralisation complique le schéma thérapeutique et nécessite une intermittence du traitement ou une association à d'autres agents. Des études récentes signalent que l'alendronate présenterait une forte potentialité pour inhiber la résorption osseuse à des doses qui n'empêchent pas la minéralisation. Il a été démontré que ce produit abaisse de 48 % le taux des fractures vertébrales et diminue les déformabilités et tassements vertébraux.

Il existe peu d'agents stimulateurs de la formation osseuse, alors que les cibles sont multiples. L'efficacité du fluor reste controversée, même si plusieurs études mettent en évidence un effet bénéfique sur le nombre de nouvelles fractures, après plusieurs mois de traitement. La question du dosage optimal n'est pas résolue, un surdosage pouvant entraîner des problèmes graves (ostéomalacie). De plus, les effets secondaires et le grand nombre de non-répondeurs limitent actuellement l'utilisation de ce traitement. Il est encore trop tôt pour se prononcer sur l'utilisation des agents anaboliques, PTH et calcitriol (métabolite actif de la vitamine D), car des essais cliniques contrôlés sont encore nécessaires.

L'influence de la diététique sur l'acquisition, le maintien et la restauration partielle de la masse osseuse, bien que modeste, ne peut être négligée. Les mauvaises habitudes alimentaires, les régimes restrictifs (régimes désodés par exemple) peuvent contribuer à accentuer les risques d'ostéoporose. Chez les sujets âgés, au décours d'une fracture, une alimentation enrichie en calcium et en protéines concourt à un meilleur pronostic, avec moins de complications et une diminution de la mortalité.

Même si l'apport calcique dans l'alimentation est un facteur déterminant dans la constitution de la masse osseuse, l'effet thérapeutique du calcium n'est pas reconnu par tous les auteurs. Quant à la vitamine D, elle ne semble réellement utile qu'en cas de carence, encore faut-il identifier les populations concernées.

Alors que les bienfaits généraux de l'activité physique ne sont plus à démontrer, les effets de l'activité physique sur l'os ne rassemblent pas l'unanimité. Durée, fréquence et intensité sont des notions encore imparfaitement définies pour cette action spécifique. De plus, l'activité physique est à la fois source de santé et de chutes.

L'ostéoporose constitue un problème de santé publique qui justifie une prise en charge globale pouvant intervenir à différentes étapes de la vie :

- la prévention précoce vise en effet à augmenter le capital osseux dans l'adolescence ;
- la prévention chez la jeune fille et la femme impose de traiter les dysfonctionnements endocriniens et les aménorrhées hypo-œstrogéniques, afin de préserver le capital osseux acquis en fin de croissance ;
- la prévention chez la femme en post-ménopause a pour but de ralentir, voire de supprimer la perte osseuse liée à la carence œstrogénique ;
- enfin, le traitement de l'ostéoporose simple ou compliquée comprend la prévention des fractures et la prévention secondaire afin d'éviter de nouvelles fractures.

12

Traitement hormonal substitutif de la ménopause

Les œstrogènes sont actuellement reconnus comme étant une thérapeutique à la fois préventive et curative. Non seulement, les œstrogènes sont efficaces dans la prévention de l'ostéoporose apparaissant en post-ménopause (Lindsay et coll., 1976 ; Christiansen et coll., 1981) puisqu'ils retardent la perte osseuse, mais ils sont également susceptibles de prévenir le risque de survenue de fractures de la hanche et de tassements vertébraux (Weiss et coll., 1980 ; Ettinger et coll., 1985 ; Ettinger, 1993). Le traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause diminue le risque de nouvelles fractures en cas d'ostéoporose (Lufkin et coll., 1992 ; Spector et coll., 1992).

Afin de mieux cerner les critères d'évaluation du THS, il est nécessaire de distinguer les objectifs primaires et intermédiaires. L'objectif primaire du THS est de diminuer les fractures imputables à l'ostéoporose. Son objectif intermédiaire est une action positive sur la densité minérale osseuse (WHO 1994).

Le THS ayant une action générale, l'ensemble des bénéfices et risques liés au THS doit être rappelé, notamment son impact sur la qualité de vie, sur la prévention de l'infarctus du myocarde, sur la diminution du risque de chute ou l'amélioration de la vascularisation (cérébrale en particulier) ou encore son rôle sur les fonctions cognitives. Nous détaillerons également les risques du THS, en particulier sur l'incidence du cancer du sein.

Les conditions d'efficacité du THS chez la femme en post-ménopause soulèvent toute une série de questions. Quelles molécules utiliser ? Il ne sera tenu compte ici que de l'œstradiol 17 β naturel en raison des risques liés à l'utilisation de l'éthinyl œstradiol chez la femme en post-ménopause et des recherches en cours (très prometteuses) sur les antagonistes et agonistes partiels des récepteurs aux œstrogènes (Tamoxifène, Raloxifène). Par ailleurs, afin de protéger l'endomètre, il est nécessaire d'associer à l'œstradiol un progestatif et donc, d'étudier les conséquences de son utilisation au niveau de l'os. Autres problèmes : quels schémas posologiques utiliser, quelle voie d'administration et quelles doses choisir ? Quelle est la durée optimum du traitement : sept ans, dix

ans ou plus ? Peut-on considérer que la protection persiste après l'arrêt du traitement ; notamment reste-t-on protégé à 75 ans lorsque le traitement a été arrêté dix ans plus tôt ? A quel âge débiter le traitement ? La protection est-elle meilleure pour les traitements pris tardivement ? Les traitements en cours sont-ils plus efficaces que les traitements antérieurs ? Considérant qu'il peut exister des sujets répondant mal au traitement, quelles populations inclure dans les études cliniques ? Enfin, quels sites osseux prendre en compte ?

Éléments incitant la prescription du THS

Le rationnel en faveur de l'utilisation des œstrogènes repose sur une convergence d'arguments (Reginster, 1993).

Données biologiques

Le rôle des œstrogènes dans le métabolisme osseux est connu depuis plus de vingt ans. Les études histomorphométriques récentes suggèrent une action des œstrogènes sur l'inhibition du turn-over osseux (Steiniche et coll., 1989).

Les œstrogènes ont une action directe et indirecte sur l'os. La première est évoquée par la présence de récepteurs œstrogéniques sur les ostéoblastes. Migliaccio et coll. (1992) ont en effet mis en évidence la présence de 1 200 à 3 000 sites récepteurs par ostéoblaste. La stimulation de ces récepteurs entraîne la transcription génique. La réponse serait proportionnelle à la stimulation. Les œstrogènes favoriseraient la multiplication des récepteurs du métabolite actif de la vitamine D, le 1-25 (OH)₂ D₃. Liel et coll. (1992) ont montré que le facteur multiplicateur était de 2. Les œstrogènes modifient également la sécrétion des cytokines synthétisées par les monocytes, à savoir les interleukines 1 et 6, le TNF et le CSF.

L'action indirecte des œstrogènes se ferait par l'intermédiaire de l'IGF-I et du procollagène I. Par ailleurs, les effets des œstrogènes au niveau vasculaire peuvent avoir des conséquences bénéfiques sur l'ostéoporose.

Les données obtenues à partir des modèles animaux confirment cette action des œstrogènes sur l'os puisque Turner et coll. (1992) ont montré que le traitement œstrogénique de la rate ovariectomisée modifiait les processus d'ossification du périoste. En outre, une étude chez la rate a décrit un effet antirésorptif de l'œstradiol, sans action directe sur l'ostéoformation (Abe et coll., 1993). L'augmentation de masse osseuse de 3 à 10 % est secondaire à la balance antirésorption et anti-formation, en faveur de l'antirésorption.

Données physiologiques

L'acquisition de la masse osseuse à la puberté est un argument de l'action des œstrogènes sur l'os, car le gain de densité minérale osseuse apparaît avec la sécrétion d'œstrogènes, avant la ménarche, et surtout dans les deux premières années qui la suivent (Theintz et coll., 1992). Par ailleurs, la ménopause climatérique s'associe à une diminution de la densité minérale osseuse pour tous les sites étudiés.

Données cliniques

Deux faits majeurs sont à retenir ici :

- La ménopause précoce (spontanée ou chirurgicale) s'associe à une augmentation nette du risque d'ostéoporose.
- L'anorexie mentale constitue un modèle prouvant que l'hypo-œstrogénie s'accompagne d'une diminution du contenu minéral osseux et d'une augmentation du risque de fracture.

Une enquête concernant 33 patientes présentant une anorexie mentale a permis de décrire huit cas de fractures d'origine ostéoporotique (Maugars et coll., 1991). Cinq patientes présentaient en effet au total 12 tassements vertébraux et cinq autres patientes avaient des fractures non vertébrales. Le groupe avec fractures avait un Z score de $-4,1 \pm 1,6$. Ce dernier n'atteignait que $-2,2 \pm 1,2$ chez les patientes ayant une anorexie mais ne présentant pas de fractures. Cinq femmes, appartenant toutes au premier groupe avaient une masse osseuse inférieure au seuil fracturaire. Après une année d'observation, il a été montré que l'évolution du contenu minéral osseux des femmes chez lesquelles l'aménorrhée a persisté se faisait dans le sens d'une diminution.

Klibanski et coll. (1995) ont également montré l'intérêt du THS dans une étude prospective randomisée portant sur 48 patientes présentant une anorexie mentale avec aménorrhée : 22 patientes ont été traitées par un THS, les 26 autres patientes constituant le groupe témoin. Les groupes ont été suivis pendant un an et demi. La DMO était significativement inférieure à la norme, de -2 déviations standard chez 21 des 48 femmes. Dans le groupe traité, il n'a pas été observé de différence significative de la DMO, l'augmentation de masse osseuse atteignant tout de même +4 % si le poids était inférieur à 70 % du poids idéal. Dans le groupe non traité, l'auteur note une décroissance de la masse osseuse de 20,1 %.

D'autres arguments cliniques peuvent être rappelés :

- Le THS a une influence bénéfique sur la masse osseuse des patients présentant une ostéoporose induite par les glucocorticoïdes (Lukert et coll., 1992).
- Les œstro-progestatifs préviennent la perte osseuse engendrée par les agonistes du GnRH (Leather et coll., 1993). Dans une étude prospective ran-

domisée, en double aveugle portant sur 6 mois, l'auteur prouve l'efficacité du THS complémentaire à un traitement par agoniste au GnRH (*gonadotrophin-releasing hormone*), afin d'empêcher la survenue de la perte osseuse chez des femmes de 21 à 45 ans souffrant de syndrome pré-menstruel (Tableau 12.I).

Tableau 12-I – Effet du THS complémentaire au traitement par agonistes GnRH pour prévenir la déminéralisation osseuse (d'après Leather et coll., 1993)

Site	Placebo+Placebo (n=12)	Zoladex®+Placebo (n=16)	Zoladex® + THS (n = 11)
L2-L4			
médiane	- 1,06	- 4,88 *	- 0,37
95% IC	(- 2,59 à 0,81)	(- 5,88 à - 3,77)	(- 2,54 à 0,50)
Col fémoral			
médiane	0,8	- 2,79*	1,27
95% IC	(- 1,55 à 2,79)	(- 4,91 à - 1,38)	(- 0,61 à 3,11)
Région trochanter			
médiane	- 0,34	- 3,85*	0,16
95% IC	(- 1,85 à 1,26)	(- 5,32 à - 2,29)	(- 1,21 à 1,65)

* p < 0,005 vs Placebo+placebo, p < 0,001 vs valeur pré-thérapeutique

- Citons enfin le cas décrit récemment (Smith et coll., 1994) d'un homme présentant une mutation dans le gène du récepteur œstrogénique, mutation dont les manifestations sont une taille anormalement grande, une fermeture incomplète des épiphyses et une croissance qui se poursuit dans la vie adulte. La densité osseuse de cet homme est inférieure de 3,1 déviations standard à celle d'une femme d'âge équivalent. Son turn-over osseux est de toute évidence augmenté.

Études cliniques concernant la population générale

Les études épidémiologiques chiffrent à 50 % la diminution du nombre des fractures liées à l'ostéoporose chez les patientes ayant un traitement œstrogénique.

Après la ménopause, la résorption osseuse est inhibée par le traitement œstrogénique (Stock et coll., 1985 ; Stevenson, et coll., 1990). Le traitement laisse espérer une augmentation de 5 % du contenu minéral osseux (CMO). Du fait de la diminution du turn-over osseux, cette action est plus nette chez les patientes présentant une ostéoporose (Hasling et coll., 1991). Les études cliniques sont très nettement en faveur de l'efficacité du traitement.

Une étude rétrospective a montré que le traitement œstrogénique diminuait de 30 % les fractures du poignet (Spector et coll., 1992). L'efficacité est liée à la durée du traitement. Après 5 ans de traitement, le risque relatif est de 0,5 pour toutes les fractures ostéoporotiques et de 0,18 pour les fractures distales du radius.

A côté des études prospectives ayant mis en évidence l'intérêt du traitement œstrogénique dans le cadre de la prévention des fractures (Christiansen et coll., 1981 ; Lindsay et Tohme, 1990 ; Quigley et coll., 1987), d'autres études ont montré l'efficacité du traitement par le THS en prévention de la survenue de nouvelles fractures.

Christiansen et Riis (1990) ont décrit une amélioration du contenu minéral osseux après administration d'une association 17β estradiol et noréthistérone-acétate. Cette amélioration du CMO est de l'ordre de 8 % dans la région lombaire, mais n'atteint que 3 % au niveau de l'avant-bras et 5 % au niveau du squelette entier. Par ailleurs, il a été montré que l'association de l'œstrogène transdermique (TTS 100) à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) chez des femmes ayant en moyenne quatre fractures empêchait la survenue de nouvelles fractures : huit nouvelles fractures seulement sont en effet apparues chez les sept femmes du groupe recevant ce traitement contre vingt fractures chez les douze femmes du groupe contrôle ($p < 0,04$) (Lufkin et coll., 1992). Cet effet s'accompagnait d'une augmentation significative de la densité minérale osseuse du rachis lombaire et du radius. Enfin, l'étude de Naessen et coll., (1990) démontre l'efficacité du THS dans la première décennie qui suit la ménopause pour la prévention des fractures du col du fémur.

Efficacité selon le site et la posologie

Lindsay et Tohme (1990) et Lufkin et coll. (1992) ont montré une stabilisation par le THS de l'ostéopénie observée au niveau des sites fémoraux. Six études cas-témoins réalisées avant 1990 (Hutchinson et coll., 1979 ; Johnson et Specht, 1981 ; Kreiger et coll., 1982 ; Paganini-Hill et coll., 1981 ; Weiss et coll., 1980 ; Williams et coll., 1982) ont montré l'efficacité du THS dans la prévention de la fracture du col du fémur.

Felson et coll. (1993) ont souligné la nécessité de poursuivre le traitement pendant 7 à 9 ans afin que l'effet sur la densité osseuse soit significatif tant au niveau du col du fémur que du rachis. Pour tous les autres sites étudiés, la durée du traitement doit être de plus de 10 ans. La DMO des femmes de moins de 75 ans ayant reçu pendant plus de 7 ans un THS était en moyenne de plus de 11,2 % supérieure à celle des femmes n'ayant jamais été traitées et ce, pour tous les sites étudiés. Ces mêmes auteurs considèrent qu'il existe une corrélation entre la DMO et la durée du

traitement. Pour les femmes de plus de 75 ans ($n = 24$) ayant reçu pendant plus de 7 ans un THS, la DMO n'était supérieure que de 3,2 % à celle de la population n'ayant pas été traitée par œstrogènes. Une augmentation significative de la DMO ($2,9 \pm 0,9$ % au niveau du col fémoral et $2,5 \pm 0,9$ % au niveau du trochanter) a été observée chez 104 femmes âgées après un an de traitement par Premarin (0,625 mg) ou TTS 50 + 5 mg MPA (Grey et coll., 1994). De plus, la DMO du rachis augmentait significativement, s'établissant à $7,1 \pm 0,8$ % à 1 an et atteignant $8,9 \pm 1,5$ % à 2 ans.

Avec des implants, qui assurent une œstradiolémie souvent élevée, Garnett et coll. (1992) notent l'efficacité du traitement, quel que soit le site de mesure de la densité minérale osseuse (Tableau 12.II).

Tableau 12-II – Variation de la densité minérale osseuse selon le site et les molécules (d'après Garnett et coll., 1992)

Caractéristiques	Référence (n=25)	E2 (implants) (n=25)	E2 + testostérone (n=25)
Age	56,6 ± 8,6	54,3 ± 6,9	53,8 ± 8,4
Années depuis la ménopause	7,2 (9-47)	5,6 (1-25)	5,4 (1-29)
DMO L2-L3 ; % de changement à 1 an	-1,8	+ 7,8	+ 6,3
Col Fémoral, % de changement à 1 an	- 3	+ 4,0	+ 4,2
Trochanter, % de changement à 1 an	- 3,2	+ 6,1	+ 5,6

La dose minimale d'œstrogènes efficace pour la prévention de l'ostéoporose a été estimée par différents auteurs à 2 mg, voire 1,5 mg, de 17β -œstradiol par voie orale et par jour (Christiansen et coll., 1981 ; Ettinger et coll., 1992) ou encore, 1 mg à 2 mg de valérate d'œstradiol (Quigley et coll., 1987), 0,625 mg/j de Premarin (Lobo et coll., 1988) ou 25 µg de 17β -œstradiol par voie transdermique (Chetkowski et coll., 1986). Dans une étude en double-aveugle portant sur 18 mois, Ettinger et coll. (1992) ont évalué l'efficacité de trois dosages de 17β -œstradiol micronisé administré per os. La densité minérale osseuse lombaire a été mesurée chez 51 femmes après un an de traitement. Les résultats figurent dans le tableau 12.III.

Tableau 12-III – Effet de la posologie de 17 β Estradiol (d'après Ettinger et coll. 1992)

Traitement reçu (per os)	Evolution annuelle de la DMO (%)
Placebo	-4,9
0,5 mg de 17 β E2	0,3
1 mg de 17 β E2	1,8
2 mg de 17 β E2	2,5

L'évolution du CMO est donc fonction de la dose sur une période brève d'observation. La dose de 2 mg est couramment prescrite, une dose légèrement inférieure (1,5 mg, voire 1 mg dans certains cas) pourrait être utile. Une diminution du CMO a été notée après trois ans de traitement chez 61 % des patientes participant à une étude portant sur l'administration de 1 mg de valérate d'œstradiol (Duursma et coll., 1992).

Field et coll. (1993) ont, lors d'une étude prospective portant sur 2 ans (randomisée, en double-aveugle, contrôlée versus placebo) et concernant 127 femmes, évalué l'efficacité de trois dosages d'œstradiol transdermique (TD) sur les marqueurs de la perte osseuse après ménopause chirurgicale récente. Cette évaluation, qui faisait appel à un dosage des marqueurs sériques et à une mesure de densité osseuse, a confirmé l'existence d'une corrélation entre la dose et l'efficacité du THS (Tableau 12.IV). De plus, chez les femmes ayant un traitement séquentiel, la survenue d'hémorragies de privation peut être un bon moyen de s'assurer de l'apport adéquat en œstrogènes.

Tableau 12-IV – Efficacité sur la DMO lombaire de trois dosages d'œstradiol transdermique (TD 0,25 ; 0,5 ; et 1 mg/j), corrélation avec le taux d'œstradiol plasmatique (d'après Field et coll., 1993)

Caractéristiques	Placebo (n = 43)	TD 0,25 mg/j (n = 25)	TD 0,5 mg/j (n = 28)	TD 1,0 mg/j (n = 27)
Age (an) (m \pm SD)	47,2 \pm 3,9	46,6 \pm 3,0	48,0 \pm 2,7	47,3 \pm 4,1
Taux œstradiol plasmatique (pg/ml)				
Base	8,23 \pm 2,50	8,45 \pm 3,16	9,68 \pm 6,91	7,40 \pm 1,35
1 an	10,21 \pm 3,87	32,23 \pm 14,25	58,14 \pm 21,09	101,5 \pm 56,03
2 ans	13,41 \pm 4,83	38,05 \pm 18,07	61,95 \pm 24,04	108,3 \pm 51,56
DMO (g/cm ²)				
Base	1,22 \pm 0,16	1,18 \pm 0,11	1,22 \pm 0,15	1,24 \pm 0,14
1 an (%)	-2,5	0,0	+0,9 ^r	+3,9 ^o
2 ans (%)	-6,4	-3,0 [*]	+0,8 ^s	+3,7 ^s

* : p < 0,05 vs placebo ; ^r : p < 0,01 vs placebo ; ^o : p < 0,001 vs placebo ; ^s : stat signif vs TD 0,25

Des doses plus faibles peuvent encore se montrer efficaces chez les femmes âgées présentant une ostéoporose (Grey et coll., 1994), ce qui peut pour certaines femmes améliorer l'observance. Les posologies conseillées actuellement pour débiter un traitement sont de 0,625 mg d'œstrogènes conjugués équinés, de 1,5 à 2 mg de 17β œstradiol et de 0,50 mg pour la voie transdermique ; pour le gel, on conseille l'administration de 2,5 g de celui-ci, ce qui correspond à l'utilisation d'un tube par mois. Enfin, il semble bien qu'il existe une corrélation entre le gain osseux et la posologie de l'œstradiol (Holland et coll., 1995).

Efficacité selon la durée du traitement

Dans le cadre de la prévention de l'ostéoporose, les premières études épidémiologiques conseillaient l'administration du THS pendant une durée minimum de 5 ans (Weiss et coll., 1980 ; Paganini-Hill et coll., 1981 ; Ettinger et coll., 1985). Son efficacité dans la prévention des fractures du col du fémur chez les femmes de plus de 75 ans a été récemment mise en doute (Kanis et coll., 1992 ; Paganini-Hill et coll., 1981).

Felson et coll. (1993) ont récemment souligné l'intérêt d'un traitement de 7 à 10 ans pour le fémur et le rachis, et de plus de 10 ans pour tous les autres sites. Cependant, Cauley et coll. (1995) pensent que le traitement doit être prolongé plus longtemps. L'utilisation des œstrogènes s'avère efficace puisque le risque relatif de fractures du poignet est de 0,39 (0,24-0,64). Pour les autres sites de fractures, il atteint 0,66 (0,54-0,80), mais le risque de fracture du col du fémur tend à être inférieur [0,60 (0,36-1,02)]. L'efficacité du THS est plus nette pour les femmes de plus de 75 ans qui ont débuté ce traitement dans les cinq ans qui suivent la ménopause et qui le continuent : le risque relatif de fracture du col du fémur n'atteint en effet que 0,29 (0,09-0,92) comme celui des fractures du poignet (0,13-0,68).

Peut-on commencer tardivement le THS ? La réponse est positive puisqu'il se révèle efficace chez la femme âgée, même s'il est prescrit tardivement après la ménopause (Armamento-Villareal et Civitelli, 1995). L'étude citée en référence concerne 73 patientes traitées ainsi qu'un groupe témoin constitué de 44 femmes recevant du calcium et montre que la densité minérale osseuse vertébrale augmente sous œstrogènes de plus de $17,32 \pm 2,84$ mg/cm² par an (soit $+ 2,42 \pm 0,37$ %/an) contre une diminution de $4,08 \pm 3,68$ mg/cm² par an (soit $0,60 \pm 0,58$ %/an) chez les patientes non traitées. Le bénéfice est plus net chez les femmes de plus de 60 ans ($+ 3,23 \pm 4,03$ %/an vs $+ 1,42 \pm 3,00$ %/an chez les femmes de moins de

60 ans). De même, les femmes ménopausées depuis plus de 10 ans ont un gain plus important de densité minérale osseuse vertébrale ($+ 3,38 \pm 4,11 \%$ vs $+ 1,19 \pm 2,70 \%$ /an).

Il existe une corrélation entre cette modification de la densité minérale osseuse vertébrale et l'âge ($r = 0,29$, $p = 0,014$), les années de post-ménopause : ($r = 0,33$ $p = 0,005$) et le BMI (indice de masse corporelle) ($r = 0,35$, $p = 0,003$). La corrélation est négative avec la densité minérale osseuse vertébrale initiale ($r = -0,26$, $p < 0,05$). Les deux facteurs prédictifs d'efficacité sont le BMI et la valeur initiale de la densité minérale osseuse vertébrale.

Efficacité selon la voie d'administration

Il semble actuellement démontré que les œstrogènes sont efficaces en prévention et en traitement curatif, que la voie d'administration soit orale, percutanée ou transdermique (Christiansen et coll., 1994 ; Grey et coll., 1994 ; Field et coll., 1993 ; Palacios et coll., 1995) (Tableau 12.V).

Les études de Christiansen (1981) et de Lufkin (1992) ont fait appel à deux voies d'administration différentes (orale et transdermique). Toutes deux confirment l'efficacité du traitement œstrogénique. De nombreuses études démontrant une action préventive ont par ailleurs utilisé la voie orale et, souvent, l'œstrogène conjugué équin.

Efficacité selon la molécule

L'œstriol est inactif. L'œstrone se fixe très faiblement au récepteur de l'œstradiol (2 %) et pourrait jouer un rôle de réservoir du principe actif.

Chez la femme, l'action complémentaire de la testostérone serait négligeable (Garnett et coll., 1992) (Tableau 12.II). Il en serait de même chez l'homme.

Les progestatifs, dont une propriété commune est de transformer l'endomètre en endomètre sécrétoire, ont pour objectif de prévenir l'hyperplasie et le cancer de l'endomètre et pourraient également prévenir la perte osseuse. Les progestatifs peuvent être séparés en trois catégories (Christiansen, 1994) : les dérivés 19-nor testostérone, les dérivés de la 17-OH progestérone et la progestérone naturelle humaine (Tableau 12.VI).

Dès 1976, Lindsay et coll. ont montré que la norethistérone pouvait prévenir la perte osseuse, mais la médroxyprogestérone (MPA) ne semblait pas avoir cet effet.

Tableau 12-V – Principaux œstrogènes disponibles pour le traitement de la ménopause

Administration	Dénomination	Présentation	Dosage	Classification
Orale	Prémarin®	20 comprimés enrobés	0,625 mg 1,250 mg	Œstrogènes conjugués équiins
	Progynova®	20 comprimés enrobés	1 mg 2 mg	Valérate de 17 β estradiol micronisé
	Oromone®	28 comprimés pelliculés	2 mg	17 β estradiol micronisé
	Estrofem®	Comprimés pelliculés	2 mg	17 β estradiol
	Provames®	25 comprimés	2 mg	17 β estradiol micronisé
Percutanée	Œstrogel®	Gel	1,5 mg/mesure	17 β estradiol
	Œstrodose®	Gel	0,75mg/pression	17 β estradiol
Transdermique	Estraderm®	Réservoir adhésif transdermique	0,025 mcg 0,050 mcg 0,100 mcg	17 β estradiol
Transdermique	System 50®	Film transdermique adhésif	0,050 mcg	17 β estradiol
	Oesclim®	Patch transdermique adhésif	0,025 mcg 0,050 mcg	17 β estradiol
Intra-musculaire	Benzo-Gynestril Retard®	Ampoule	5 mg	Benzoate d'œstradiol
	Œstradiol Retard Theramex®	Ampoule	10 mg 25 mg	Diundécanoate d'œstradiol
Implants	non disponibles en France			
Anneaux vaginaux	non disponibles en France	silicone (diamètre 55 mm)	5 à 10µg/24h	17 β estradiol

Tableau 12-VI – Principaux progestatifs disponibles en France pour le traitement de la ménopause

Dénomination	Présentation	Dosage	Classification
Colprone®	Boîte de 20 cp	5 mg	Médrogestone
Duphaston®	Boîte de 10 cp	10 mg	Dydrogesterone
Lutenyl®	Boîte de 10 cp	5 mg	Acétate de Nomégestrol
Luteran®	Tube de 10 cp	2 mg 5 mg	Acétate de Chlormadinone
Lutionex®	Boîte de 30 cp	0,5 mg	Démégestone
Surgestone®	Tube de 10 cp	0,250 mg 0,500 mg	Promégestone
Utrogestan®	Boîte de 30 cp	100 mg	Progestérone micronisée

Des études expérimentales (Barbagallo et coll., 1989 ; Barendolts et coll., 1990) et cliniques humaines suggèrent que les progestatifs ont un effet bénéfique sur le métabolisme osseux. Les progestatifs dérivés de la 17- α hydroxyprogestérone et des 19- nor stéroïdes administrés seuls après la ménopause peuvent réduire les marqueurs biochimiques de la résorption osseuse (Lindsay et coll., 1976 ; Mandel et coll., 1982) et prévenir la perte osseuse métacarpienne (Lindsay et coll., 1976 ; Abdalla et coll., 1985). La promégestone réduit significativement la perte osseuse (Tremollières et coll., 1993) (Tableau 12.VII). Par ailleurs, Gallagher et coll. (1991) ont, dans une étude contrôlée, rapporté une diminution de la perte osseuse sans modification de la densité vertébrale après traitement par le MPA. En outre, l'administration pendant deux ans de doses élevées de MPA aurait un effet protecteur sur l'os cortical, mais non sur l'os trabéculaire. Une étude prospective randomisée, en double aveugle, réalisée chez 63 femmes aménorrhéiques ou ayant une phase lutéale courte a montré que l'administration d'un traitement cyclique de 10 mg/j de MPA conduisait à une augmentation de la densité osseuse vertébrale (+ 1,7 \pm 0,5 %) (Prior, 1990).

Tableau 12-VII – DMO chez 35 femmes ménopausées récemment après 2 ans d'administration randomisée de promégestone vs placebo (d'après Tremollières et coll., 1993)

	Promégestone	Placebo	p
Variation de la DMO	- 1,3 % \pm 1,2	- 4,5 % \pm 2	< 0,05

L'adjonction de progestatifs pourrait utilement compléter un traitement œstrogénique à posologie faible (Roof, 1987). Les études métaboliques suggèrent que les progestatifs agissent par effet anti-résorptif et que leur action se ferait en synergie avec celle de l'œstradiol. L'action des progestatifs sur la construction osseuse s'effectuerait sur les ostéoblastes et par l'intermédiaire de l'IGF-II. Les progestatifs agissent aussi sur le récepteur de l'IGF-II. La progestérone inhibe l'IL-6.

En conclusion, les progestatifs semblent, en plus de leur action protectrice sur l'endomètre, avoir une affinité pour l'os. Il est nécessaire d'évaluer l'action de chacun des progestatifs sur l'os, ce qui permettra de compléter avantageusement le bénéfice des œstrogènes dans les circonstances cliniques qui favorisent l'ostéoporose. Il existe des préparations pharmacologiques œstroprogestatives qui, prêtes à l'emploi, peuvent améliorer l'observance (Tableau 12-VIII).

Tableau 12-VIII – Associations œstro-progestatives, par voie orale, commercialisées en France

Dénomination	Présentation	Classification	Dosage	Remarque
Climene®	Boîte de 21 cp (11 blancs + 10 roses)	Estradiol valérate acétate de cyprotérone	2 mg 1 mg (cp roses)	Séquentiel périodique
Divina®	Boîte de 21 cp (11 blancs + 10 bleus)	Estradiol valérate Médroxyprogestérone acétate	2 mg 10 mg (cp bleus)	Séquentiel périodique
Kliogest®	Boîte de 28 cp	17β estradiol Noréthistérone acétate	2 mg 1 mg	Combiné continu (« sans règles »)
Trisequens®	Boîte de 28 cp 12 bleus + 10 blancs + 6 rouges	17β estradiol acétate de Noréthistérone	2 mg (cp rouges) 1 mg NETA : 1 mg (cp blancs)	Séquentiel périodique

Les risques du traitement hormonal substitutif

Il est nécessaire d'établir une balance personnalisée des risques et bénéfices du THS. En dehors des effets secondaires nécessitant une adaptation des doses des œstro-progestatifs, des schémas posologiques (de préférence séquentiels pour les femmes de 50 ans) et de la voie d'administration, les risques liés au THS sont marqués par les risques de cancer induit.

Une femme de 50 ans a un risque spontané de 2,6 % d'avoir un cancer de l'endomètre et de 0,3 % d'en mourir (Grady et coll., 1992). Or, l'hyperplasie de l'endomètre est constatée chez 20 à 40 % des femmes pre-

nant des œstrogènes seuls. L'augmentation aux Etats-Unis des cancers de l'endomètre induits en raison de l'administration au début des années 1970 d'un traitement œstrogénique seul (risque relatif de 2,31 et intervalle de confiance 95 % de 2,13 - 2,51) (Grady et coll., 1992) et le renversement obtenu par l'association de progestatifs imposent chez les femmes qui ont leur utérus d'administrer un traitement associatif par œstrogènes et progestatifs.

Le risque d'induction d'un cancer du sein reste actuellement très débattu. Si les femmes ne prennent pas de THS, c'est en grande partie à cause de ce risque évoqué. Une femme de 50 ans a une probabilité de 10 % d'avoir un cancer du sein et de 3 % d'en mourir (Grady et coll., 1992). Cependant, les études épidémiologiques sont, en grande majorité, rassurantes. Dans leur revue de la littérature (méta-analyse incluant 28 études), Dupont et Page (1991) donnent comme risque relatif global de cancer du sein le chiffre de 1,08 (non significatif). Ils se montrent très rassurants, même pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et des antécédents personnels de mastopathie bénigne. De plus, il semble que le pronostic des cancers du sein survenus sous THS soit meilleur. Pour Colditz et coll. (1993), le THS n'est pas associé à une augmentation du risque relatif chez les femmes qui ont utilisé des œstrogènes (risque relatif de 1,02 et intervalle de confiance de 0,93 à 1,12), mais ce risque est plus grand chez les femmes qui y ont recours actuellement (risque relatif de 1,40 et intervalle de confiance de 1,20 à 1,63). Il n'y a pas d'augmentation nette avec la durée d'utilisation. Cependant, les femmes ayant reçu des œstrogènes pendant plus de 10 ans ont un risque plus important : risque relatif de 1,23 et intervalle de confiance de 1,08 à 1,40).

Plusieurs études publiées entre 1994 et 1995 concernent une éventuelle relation entre le cancer du sein et le THS (Schairer et coll., 1994 ; Colditz et coll., 1995 ; Stanford et coll., 1995). Deux de ces études soulignent l'absence de lien de causalité. L'étude de Colditz (1995) concerne le suivi de plus de 122 000 infirmières depuis 1976. Une augmentation significative (30 %) du risque de cancer du sein est observée. Ce risque est significatif après 5 ans de traitement (Tableau 12.IX).

Tableau 12-IX - Risque de cancer du sein associé au THS, dans l'étude de Colditz et coll. (1995)

Type de Traitement	Risque relatif après ajustement multivariable	Intervalle de confiance à 95%
Œstrogènes conjugués	1,32	1,04-1,54
Autres œstrogènes	1,28	0,97-1,7
Œstrogènes et Progestatifs	1,41	1,15-1,74

D'après cette étude, les points suivants peuvent être notés :

- Le risque est plus marqué chez les femmes âgées de plus de 55 ans.
- Les anciennes utilisatrices de THS voient disparaître l'augmentation du risque.
- Les progestatifs ne protègent pas du risque de cancer du sein (et pourraient peut-être augmenter ce risque). Ces informations peuvent justifier la prescription d'œstrogènes seuls en cas d'hystérectomie.

Les biais de cette étude ont été soulignés :

- Dépistage systématique de plus de 14 % chez les femmes ayant un cancer du sein.
- Pas de descriptif des motivations des femmes à prendre un THS et du choix du THS.
- Pas de prise en compte de l'indice de masse corporelle dans les facteurs de risque.
- Pas d'étude de la posologie des œstrogènes.

Des études randomisées ont été faites chez des femmes ayant des antécédents personnels de cancer du sein. Vassilopoulou et coll. (1992) avaient déjà souligné le fait que chez des femmes antérieurement traitées pour un cancer du sein, si 78 % avaient peur d'une récurrence, 27 % pensaient avoir besoin d'un THS, mais seules 8 % prenaient un THS. Disaia et coll. (1993) notent après un suivi moyen de 59 mois auprès de 77 femmes (dont 28 avaient des récepteurs œstrogéniques positifs et 13 une atteinte ganglionnaire) ayant débuté le THS en moyenne deux ans après le début du cancer du sein que 92 % n'ont pas présenté de récurrences.

D'autres risques apparaissent chez les femmes traitées. Lafferty et Fiske (1994) ont suivi, de 1964 à 1989, 157 femmes sous THS et constaté chez ces femmes plus de saignements irréguliers (risque relatif de 7,6 et intervalle de confiance de 2,3 à 25,2), plus de curetages (risque relatif de 5,54 et intervalle de confiance de 1,46 à 21,06) et plus de lithiases vésiculaires (risque relatif de 2,66 et intervalle de confiance de 1,05 à 6,76).

Observance du THS

Elle est essentielle pour que les objectifs de santé publique soient atteints. Plusieurs éléments sont à prendre en considération :

- Les facteurs liés aux femmes : la population française concernée par le THS a été bien étudiée (Ringa et coll., 1992) : les femmes prennent d'autant plus un traitement hormonal (et probablement le suivent mieux) qu'elles ont moins de 50 ans (observance multipliée par 1,5), sont nées en France (observance multipliée par 2,9), sont diplômées (observance multi-

pliée par 2,3), ont un emploi (observance multipliée par 1,4), que l'âge de leur première grossesse est de plus de 20 ans (observance multipliée par 1,8), qu'elles ont moins de 4 enfants (observance multipliée par 1,9), que la ménopause est chirurgicale (observance multipliée par 2) et qu'elles sont régulièrement suivies sur le plan gynécologique (observance multipliée par 4,8).

- L'insuffisance d'information : un THS n'a été proposé par un médecin que dans 26 % des cas et 60 % des femmes s'estiment peu ou pas informées. D'après les résultats d'une enquête effectuée dans quatre pays européens afin de connaître l'origine des informations concernant le THS, il apparaît que le premier facteur de prise de traitement hormonal est le niveau d'éducation et que les médias sont le moyen d'information le plus important des problèmes liés à la ménopause (Oddens et coll., 1992).
- Le rôle des médecins est essentiel : il impose une bonne synergie entre médecins spécialistes et médecins généralistes.
- Les circonstances d'instauration du THS : le traitement est prescrit plus souvent après l'ablation chirurgicale des ovaires. Depuis 1981-1982, Johannes et coll. (1994) ont suivi par téléphone 2 425 femmes de 45-55 ans et montré que 12,3 % seulement des femmes ayant une ménopause climatérique avaient recours au THS, alors que 45 % des femmes ayant eu une ablation chirurgicale des ovaires le recevaient.
- Les effets secondaires des traitements plus ou moins bien tolérés peuvent être des facteurs de mauvaise observance. Il s'agit des hémorragies de privation, métrorragies ou spotting (surtout avec les schémas sans règles) (Drapier-Faure, 1992 ; Nachtigall et Nachtigall, 1992), des mastodynies ou gonflement des seins (Hahn, 1989), du syndrome pré-menstruel et des céphalées. La prise de poids qui est plus la conséquence de la ménopause que du traitement hormonal est souvent l'argument pour arrêter le traitement. Ces effets secondaires surviennent dans 5 à 10 % des cas.
- Le risque de cancer est souvent cité comme l'effet secondaire le plus redoutable.
- Le non-remboursement des traitements intervient dans la non-observance pour raisons économiques.

Balance bénéfices-risques

Au-delà du bénéfice attendu sur la prévention et le traitement de l'ostéoporose, le THS et les œstrogènes ont d'autres intérêts chez la femme ménopausée : diminution des risques vitaux et de la morbidité par diminution du risque cardio-vasculaire, voire du risque cérébro-vasculaire (Lopès et coll., 1993 et tableau 12.X).

Harlap (1992) a bien montré que cette balance penchait très nettement en faveur des bénéfiques en ce qui concerne le traitement des symptômes de la ménopause (bouffées vaso-motrices, troubles urinaires, irritabilité, difficulté à se concentrer, pertes de mémoire, crampes, troubles de la libido, vieillissement cutané). Le bilan, en termes de vies sauvées, est positif dans de nombreuses études (Grady et coll., 1992 ; Colditz et coll., 1993 ; Gorsky et coll., 1994).

Récemment, Calle et coll. (1995) ont souligné la diminution significative du risque mortel de cancer du côlon chez les femmes utilisatrices d'œstrogènes (risque relatif de 0,55 et intervalle de confiance de 0,40 à 0,76).

Tableau 12-X – Prévention par le THS de la mortalité (National Center for Health Statistics, 1988 ; d'après Ross, 1989 ; Spicer et Pike, 1993)

Age	Prévention annuelle de mortalité (IM*, AVC**, FESF***) (%)
45-49	0,02
50-54	0,04
55-59	0,07
60-64	0,14
65-69	0,23
70-74	0,40

* IM : Infarctus du myocarde ; **AVC : Accident vasculaire cérébral ; ***FESF : Fracture de l'extrémité supérieure du fémur.

Surveillance des femmes sous THS

Un traitement bien équilibré ne doit s'accompagner ni de signes de sous-dosage (bouffées vasomotrices, symptômes de ménopause, aménorrhée dans les traitements séquentiels) ni de signes de surdosage (mastodynies, sensation de gonflement et prise de poids). La survenue de métrorragies doit faire revoir les modalités du traitement progestatif.

Les consultations médicales doivent être régulières (tous les 6 à 12 mois), car elles permettent d'améliorer l'observance. Une surveillance tous les 3 ans pourrait être justifiée pour cinq examens : la mammographie, l'absorptiométrie biphotonique (pour vérifier l'efficacité des traitements hormonaux à posologie faible et pour les traitements sans règles (Duursma et coll., 1992), le bilan biologique (lipides, glycémie), les frottis de dépistage et l'échographie avec sonde vaginale pour contrôler l'épaisseur de l'endomètre. En-deçà de 4 mm, pour les deux couches de l'endomètre, il est inutile de faire des biopsies de l'endomètre.

D'autres examens pourraient améliorer l'observance en objectivant les effets délétères de la ménopause : bilan biochimique du remodelage osseux (El-Hajj et coll., 1992), étude par Doppler couleur de la circulation arté-

rielle. Enfin, il est essentiel de diminuer par une thérapeutique personnalisée les effets secondaires, telles les métrorragies (Hahn et coll., 1989).

Le dosage de l'œstradiol plasmatique, compte tenu de sa variabilité (Nahoul et coll., 1993), ne semble pas utile pour l'adaptation du THS (Diver, 1992). Cependant, il a pu permettre, dans des cas particuliers, de se rendre compte du faible taux d'œstradiolémie et du risque de non-efficacité d'un traitement prolongé. La résorption osseuse est réduite significativement lorsque le taux plasmatique d'œstradiol est supérieur à 60 pg/ml (Reginster et coll., 1992).

En conclusion, le THS apparaît être tout à la fois le traitement préventif et curatif de l'ostéoporose. Il impose une adaptation individuelle et un suivi des femmes traitées.

BIBLIOGRAPHIE

ABDALLA H, HART DM, LINDSAY R, LEGGATE R, HOOKE A. Prevention of bone loss in postmenopausal women by norethisterone. *Obstet Gynecol* 1985, **6** : 789-792

ABE T, CHOW JWM, LEAN JM, CHAMBERS TJ. Estrogen does not restore bone lost after ovariectomy in the rat. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 831-838

AGNUSDEI D, GENNARI C, BUFALINO L. Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated estrogens and the non-hormonal, bone-active drug ipriflavone. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 462-466

ARMAMENTO VILLAREAL R, CIVITELLI R. Estrogen action on the bone mass of postmenopausal women is dependent on body mass and initial bone density. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 776-782

AVOUAC B. La prévention et le traitement de l'ostéoporose. *Gynécologie Internationale* 1995, **4** : 83-90

BARBAGALLO M, CARBOGANI A, PALUMARI E, CHIAVAINI M, PEDRAZZONI M, BRACCHI PG, PASSERI M. The comparative effects of ovarian hormone administration on bone mineral status in oophorectomized rats. *Bone* 1989, **10** : 113-116

BARENGOLTS EL, GAJARDO HF, ROSOL TJ, D'ANZA JJ, PENNA M, BOTSIS J, KUKREJA SC. Effects of progesterone on postovariectomy bone loss in aged rats. *J Bone Miner Res* 1990, **5** : 1143-1147

CALLE EE, MIRACLE-MC MAHILL HL, THUN MJ, HEATH CW JR. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Nat Cancer Instit* 1995, **87** : 517-523

CAULEY JA, SEELEY DG, ENSRUD K, ETTINGER B, BLACK D, CUMMINGS SR. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group, Estrogen replacement therapy and fractures in older women *Ann Intern Med* 1995, **122** : 9-16

CHETKOWSKI R, MELDRUM DR, STEINGOLD KA, RANDLE D, LU JK. Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 1986, **314** : 1615-1620

- CHRISTIANSEN C. The different routes of administration and the effect of hormone replacement therapy on osteoporosis. *Fertil Steril* 1994, **62** : 152S-156S
- CHRISTIANSEN C, CHRISTIANSEN MS, TRANSBOLI I. Bone mass in post menopausal woman after withdrawal of estrogen gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981, **I** : 459-461
- CHRISTIANSEN C, RIIS BJ. 17β estradiol and continuous norethisterone : a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **71** : 836-841
- CITRON JT, ETTINGER B, GENANT HK. Spinal bone mineral loss in estrogen-replete, calcium-replete premenopausal women. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 228-233
- COLDITZ GA, EGAN KM, STAMPFER MJ. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer- Results from epidemiologic studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1473-1480
- COLDITZ GA, HANKINSON SE, HUNTER DJ, WILLETT WC, MANSON JE, STAMPFER MJ, HENNEKENS C, ROSNER B, SPEIZER FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995, **332** : 1589-1593
- COOPER C, KANIS JA, COMPSTON J. How to assess drug efficacy in osteoporosis. *Lancet* 1995, **345** : 743-744
- DISAIA P, ODICINO F, GROSEN EA, COWAN B, PECORELLI S, WILE AG, EASMAN WT. Hormone replacement therapy in breast cancer. *Lancet* 1993, **342** : 1232
- DIVER MJ. Monitoring of hormone replacement therapy. *Lancet* 1992, **340** : 1471
- DRAPIER-FAURE E. Le traitement de la ménopause évitant les règles : est-il possible, est-il souhaitable ? *Gynécologie* 1992, **43** : 271-280
- DUPONT WD, PAGE DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991, **151** : 67-72
- DUURSMA SA, DERAADT M, RAYMAKERS JA, HASPELS AA. Is 1 mg of estradiol valerate or 0,625 of conjugated estrogens sufficient for all women to prevent menopausal bone loss. *Gynecol Endocrinol* 1992, **6** : 205-209
- EL-HAJJ FULEIHAN G, BROWN EM, CURTIS K, BERGER MJ, BERGER BM, GLEASON R, LEBOFF MS. Effect of sequential and daily continuous hormone replacement therapy on indexes of mineral metabolism. *Arch Intern Med* 1992, **152** : 1904-1909
- ETTINGER B, GENANT HK, CANN CE. Long term estrogen replacement prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 1985, **102** : 319-324
- ETTINGER B. An update for the obstetrician-gynecologist on advances in the diagnosis, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Op Obstet Gynecol* 1993, **5** : 396-403
- ETTINGER B, GENANT HK, STEIGER P, MADVIG P. Low dosage micronized 17β -estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 479-488
- FELSON DT, ZHANG Y, HANNAN MT, KIEL DP, WILSON PWF, ANDERSON JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993, **329** : 1141-1146
- FIELD CS, ORY SJ, WAHNER HW, HERRMANN R, JUDD HL, RIGGS BL. Preventive effects of transdermal 17β -estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause : a two year placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 114-121
- GALLAGHER JC, KABLE WT, GOLDGAR D. Effect of Progestin Therapy on cortical and trabecular Bone : Comparison with Estrogen. *Am J Med* 1991, **90** : 171-178

GARNETT T, STUDD J, WATSON N, SAVVAS M, LEATHER A. The effects of plasma estradiol levels on increases in vertebral and femoral bone density following therapy with estradiol and estradiol with testosterone implants. *Obstet Gynecol* 1992, **79** : 968-972

GORSKY RD, KOPLAN JP, PETERSON HB, THACKER SB. Relative risks and benefits of long term estrogen replacement therapy : A decision analysis. *Obstet Gynecol* 1994, **83** : 161-166

GRADY D, RUBIN SM, PETITTI DB, FOX CS, BLACK D, ETTINGER B, ERNSTER V, CUMMINGS SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post-menopausal women. *Ann Intern Med* 1992, **117** : 1016-1037

GREY AB, CUNDY TF, REID IR. Continuous combined estrogen progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol Metab* 1994, **40** : 671-677

HAHN RG. Compliance considerations with estrogens replacement : withdrawal bleeding and others factors. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 1854-1858

HARLAP S. The benefits and risks of hormone replacement therapy : An epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 1986-1992

HASLING C, ERIKSEN EF, MELKKO J, RISTELLI L, CHARLES P, MOSEKILDE L, RISTELLI J. Effets of a combined estrogen-gestagen regimen on serum levels of the carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1991, **6** : 1295-1299

HOLLAND EFN, LEATHER AT, STUDD JWW. Increase in bone mass of older postmenopausal women with low mineral bone density after one year of percutaneous oestradiol implants. *Br J Obstet Gynecol* 1995, **102** : 238-242

HUTCHINSON TA, POLANSKI SM, FEINSTEIN AR. Postmenopausal oestrogens protect against fractures of hip and distal radius : a case-control study. *Lancet* 1979, **2** : 1243-1244

JOHANNES CB, CRAWFORD SL, POSNER JG, MCKINLAY SM. Longitudinal pattern and correlates of hormone replacement therapy use in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 1994, **140** : 439-452

JOHNSON RE, SPECHT EE. The risk of hip fracture in postmenopausal females with and without estrogen drug exposure. *Am J Public Health* 1981, **71** : 138-144

KANIS JA, JOHNELL O, GULLBERG B. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fractures. *Br Med J* 1992, **305** : 1124-8

KANIS JA, GERTZ BJ, SINGER F, ORTOLANI S. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 1-13

KLIBANSKI A, BILLER BMK, SCHOENFELD DA, HERZOG DB, SAXE VC. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 898-904

KOHR T, BIRGE SJ JR. Differential effects of estrogen treatment on bone mineral density of the spine, hip, wrist and total body in late postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 150-155

KREIGER N, KELSEY JL, HOLFORD TR, O'CONNOR T. An epidemiologic study of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1982, **116** : 141-148

LAFFERTY FW, FISKE ME. Postmenopausal estrogen replacement : a long term cohort study. *Am J Med* 1994, **97** : 66-77

LEATHER AT, STUDD JWW, WATSON NR, HOLLAND EFN. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with « add-back » Estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 104-107

LEES B, PUGH M, SIDDLE N, STEVENSON JC. Changes in bone density in women starting hormone replacement therapy compared with those in women already established on hormone replacement therapy. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 354-370

LIEL Y, KRAUS S, LEVY J, SHANY S. Evidence that estrogens modulate activity and increase the number of 1-25-dihydroxyvitamin D receptors in osteoblast-like cells (ROS 17/2,8). *Endocrinology* 1992, **130** : 2597-2601

LINDSAY R, AITKEN JM, ANDERSON JB, HART DM, MAC DONALD EB, CLARK AC. Long term prevention of post-menopausal osteoporosis by estrogen. *Lancet* 1976, 1038-1040

LINDSAY R, TOHME JF. Estrogens treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 1990, **76** : 290-295

LOBO RA, NGUYEN HN, EGGENA P, BRENNER PF. Biologic effects of equilin sulfate in post menopausal woman. *Fertil Steril* 1988, **49** : 234-238

LOPÈS P, MENSIER A, KERLO V. Les traitements de la ménopause. In M. Tournaire (Ed), *Mises à jour en Gynécologie-Obstétrique*. Vigot, Paris, 1993, 29-67

LUKERT BP, JOHNSON BE, ROBINSON RG. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces glucocorticoid-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : 1063-1069

LUFKIN EG, WAHNER HW, O'FALLON M, HODGSON SF, KOTOWICZ MA, LANE AW, JUDD HL, CAPLAN RH, RIGGS BL. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992, **117** : 1-9

MANDEL FP, DAVIDSON BJ, ERLIK Y, JUDD HL, MELDRUM DL. Effects of progestins on bone metabolism in postmenopausal women. *J Reprod Med* 1982, **27** : 511-514

MAUGARS Y, CLOCHON P, GRARDEL P, HARY S, PHELIP X, FORESTIER R, GEST D, VILON P, VENISSE JL, AUDRAN M, PROST A. Étude du retentissement osseux dans 33 cas d'anorexie mentale dont 8 avec une ostéoporose fracturaire. *Revue du rhumatisme* 1991, **58** : 751-758

MAXIM P, ETTINGER B, SPITALNY GM. Fracture protection provided by long-term estrogen treatment. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 23-29

MIGLIACCIO S, DAVIS VL, GIBSON MK, GRAY TK, KORACH KS. Estrogens modulate the responsiveness of osteoblast-like cells (ROS 17/2,8) stably transfected with estrogen receptor. *Endocrinology* 1992, **130** : 2617-2624

NACHTIGALL LE, NACHTIGALL MJ. Hormone replacement therapy. *Curr Op Obstet Gynecology* 1992, **4** : 907-913

NAESSEN T, PERSSON I, ADAMI HO, BERGSTROM R, BERGKVIST L. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. *Ann Intern Med* 1990, **113** : 95-103

NAHOUL K, DEHENNIN L, JONDET M, ROGER M. Profiles of plasma estrogens, progesterone and their metabolites after oral or vaginal administration of estradiol or progesterone. *Maturitas* 1993, **16** : 185-202

ODDENS BJ, BOULET MJ, LEHER TP, VISSER AP. Has the climateric been medicalized ? A study on the use of medication for climateric complaints in four countries. *Maturitas* 1992, **15** : 171-181

PAGANINI-HILL A, ROSS RK, GERKINS VR, HENDERSON BE, ARTHUR M, MACK TM. Menopausal estrogen therapy and hip fractures. *Ann Intern Med* 1981, **95** : 28-31

- PALACIOS S, MENENDEZ C, JURADO AR, VARGAS JC. Effects of percutaneous cestradiol versus oral oestrogens on bone density. *Maturitas* 1995, **20** : 209-213
- PRIOR JC. Progesterone as a Bone-Trophic Hormone. *Endocr Rev* 1990, **11** : 386-398
- QUIGLEY MET, MARTIN PL, BURNIER AM, BROOKS P. L'estrogénothérapie prévient la perte osseuse chez la femme âgée. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 1516-1521
- REGINSTER JY. *Ostéoporose postménopausique. Traitement prophylactique*. Masson, 1993
- REGINSTER JY, SARLET N, DEROISY R, ALBERT A, GASPARD U, FRANCHIMONT P. Minimal levels of serum estradiol prevent postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 340-343
- RINGA V, LEDESERT B, GUEGEN R, SCHIELE F, BREART G. Determinants of hormonal replacement therapy in recently postmenopausal women *Eur J Obstet Gynecol* 1992, **45** : 193-200
- ROOF BS. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1987, **106** : 780
- SCHAIRER C, BYRNE C, KEYL PM, BRINTON LA, STURGEON SR, HOOVER RN. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer causes and control* 1994, **5** : 491-500
- SMITH EP, BOYD J, FRANCK GR. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994, **331** : 1056-1061
- SPECTOR TD, BRENNAN P, HARRIS PA, STUDD JWW, SILMAN AJ. Do current regimes of hormone replacement therapy protect against subsequent fractures. *Osteoporosis Int* 1992, **2** : 219-224
- SPICER DV, PIKE MC. Hormone replacement after breast cancer. *Lancet* 1993, **342** : 183-184
- STANFORD JL, WEISS NS, VOIGT LF, DALING JR, HABEL LA, ROSSING MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995, **274** : 137-142
- STEINBERG KK, THACKER SB, SMITH J. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991, **265** : 1985-1990
- STEINICHE T, HASLING C, CHARLES P. A randomized study on the effects of estrogen/gestagen or high dose oral calcium on trabecular bone remodeling in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1989, **10** : 313-320
- STEVENSON JC, CUST MP, GANGAR KF, HILLARD TC, LEES B, WHITEHEAD M. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990, **335** : 265-269
- STOCK JL, CODERRE JA, MALLETT LE. Effect of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985, **61** : 595-600
- THEINTZ G, RIZZOLI BR, SLOSMAN D, CLAVIEN H, SIZONENKO PC, BONJOUR JP. Longitudinal monitoring of bone mass accumulation in healthy adolescents: Evidence for a marked reduction after 16 years of age at the levels of lumbar spine and femoral neck in female subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 1060-1065
- TREMOLLIÈRES F, POUILLÈS JM, RIBOT C. Effect of long term administration of Progestogen on post-menopausal bone loss. Result of a 2 year controlled randomized study. *Clin Endocrinol* 1993, **38** : 627-631

TURNER RT, BACKUP P, SHERMAN PJ, HILL E, EVANS GL, SPELSBERG TC. Mechanism of action of estrogen on intramembranous bone formation : regulation of osteoblast differentiation and activity. *Endocrinology* 1992, **131** : 883-889

US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Guidelines for preclinical and clinical evaluation of agents used in the prevention or treatment of postmenopausal osteoporosis. Rockville, MD : Division of metabolism and endocrine drug products, FDA 1994

VASSILOPOULOU-SELLIN R, ZOLINSKI C. Estrogen replacement therapy in women with breast cancer : a survey of patient attitudes. *Am J Med Sci USA* 1992, **304** : 145-149

WEISS NS, URE CL, BALLARD JH, WILLIAMS AR, DALING JR. Decreased risk of fractures of the hip and lower forearm with postmenopausal use of estrogen. *N Engl J Med* 1980, **303** : 1195-1198

WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *WHO Tech Rep Ser* 1994, n° **843**

WILLIAMS AR, WEISS NS, URE CL, BALLARD JH, DALING JR. Effect of weight, smoking, and estrogen use on the risk of hip and forearm fractures in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1982, **60** : 695-699

13

Traitements hormonaux non stéroïdiens, bisphosphonates et fluor

Deux types de traitements seront envisagés : les traitements anti-résorptifs (calcitonine et bisphosphonates) et les traitements ostéoformateurs (fluor et hormone parathyroïdienne).

Calcitonine

Les traitements par calcitonine ont été étudiés depuis une quinzaine d'années. Des nombreux essais thérapeutiques qui ont été réalisés, il ressort que la calcitonine entraîne une stabilisation du contenu minéral osseux du rachis en post-ménopause.

L'accroissement du contenu minéral osseux demeure modéré, de l'ordre de 1 à 2 % et peut être observé à long terme, c'est-à-dire entre 24 mois après l'introduction du traitement et 60 mois pour les études les plus longues (Civitelli et coll., 1988 ; Gennari et coll., 1985 ; MacIntyre et coll., 1988 ; Mazzuoli et coll., 1986 ; Overgaard et coll., 1989 a et b ; Reginster et coll., 1994).

Du fait d'une meilleure efficacité de ce produit en présence d'un haut turn-over osseux, ces augmentations très modérées du contenu minéral osseux ont amené certains auteurs à évaluer l'effet de la calcitonine dans des populations à haut ou bas turn-over osseux (Civitelli et coll., 1988). Ce dernier est évalué par dosage des marqueurs du remodelage osseux tels que l'ostéocalcine ou l'hydroxyproline et plus récemment, par dosage des dérivés de la pyridinoline. Aucune différence significative du contenu minéral osseux (CMO) du rachis n'a été relevée chez les patients ayant un turn-over osseux bas. Par ailleurs, ces patients présentaient une perte osseuse au niveau du fémur.

Chez des patientes sélectionnées sur la base d'un haut turn-over osseux mis en évidence par dosage préalable des marqueurs du remodelage osseux, la calcitonine entraînerait, après ovariectomie, un accroissement du contenu minéral osseux de l'ordre de 8 % (Lyritis et coll., 1995 ; Gennari et coll., 1993a). La posologie varie d'une étude à l'autre, les doses de calcitonine utilisées sont en général de 100 unités par jour en intramusculaire ou en injection sous-cutanée et de 200 unités par voie nasale. La notion de résistance à la calcitonine constatée dans plusieurs études mettant en évidence une diminution graduelle de la réponse thérapeutique entre 18 mois et 24 mois (Gruber et coll., 1984 ; Gennari, 1990), a fait envisager l'utilisation de traitements intermittents (Overgaard et coll., 1990 ; Reginster et coll., 1994a).

Chez les femmes traitées dans les 6 à 36 mois après ménopause naturelle, une différence significative du CMO apparaît à 36 mois entre le groupe contrôle et le groupe recevant de la calcitonine nasale (5 jours par semaine à la dose de 50 unités par jour) (Reginster et coll., 1994b). La perte de masse osseuse est particulièrement élevée dans le groupe contrôle recevant du calcium (5,8 %). Le traitement intermittent conduisant à une augmentation de 6,6 % de la masse osseuse à deux ans, alors que celle-ci reste limitée à 2,1 % dans le cas d'un traitement continu, Gennari et coll. (1993b) s'orientent eux aussi vers la prescription d'un traitement intermittent.

Une étude épidémiologique (Kanis et coll., 1992) montre que l'incidence de la fracture du col du fémur est plus faible chez les patientes âgées de plus de 50 ans qui ont été traitées soit par la calcitonine, soit par un traitement hormonal substitutif.

Il existe cinq études contrôlées concernant l'incidence des fractures vertébrales sous calcitonine. Quatre de ces études montrent une réduction du nombre de fractures. Il faut cependant noter que ces études ont des caractéristiques communes puisqu'elles comportent toutes un nombre limité de patients (de 8 à 40 patients) ; la durée du traitement est courte (12 à 24 mois) ; la description de la population étudiée est souvent équivoque ; enfin, même si la durée de l'étude était le plus souvent courte, un fort pourcentage de patients quitte l'étude prématurément (30 à 45 % de sorties).

Les résultats de ces études ne permettent pas d'éliminer un bénéfice éventuel du traitement par la calcitonine. Cependant, il faudrait d'autres études contrôlées et randomisées afin de confirmer ce bénéfice.

Il est nécessaire d'évaluer à long terme l'effet de la calcitonine puisque l'analyse de quelques études randomisées montre qu'il existe une augmentation de l'incidence des fractures au cours de la première année de suivi et que cet accroissement est plus important lorsque, à l'inclusion dans l'étude, on relève plus de trois fractures vertébrales (Burckhardt et

Burnand 1993). Ces éléments conduisent à conseiller fortement de procéder à des études dont la durée de suivi soit suffisante.

Un effet analgésique de la calcitonine est montré dans les études portant sur la maladie de Paget, sur les métastases osseuses et sur les ostéoporoses vertébrales. Il semble que cet effet persiste même en dépit de l'apparition d'une résistance à la calcitonine (Gennari, 1990). De plus, cet effet s'accompagne d'une augmentation des β -endorphines, ce qui suggère qu'il est dû au système endogène des opiacés. Ainsi, lorsque la calcitonine est administrée à raison de 200 unités par jour pendant un mois chez des patients présentant une fracture vertébrale et que l'intensité de la douleur est enregistrée sur une échelle subjective, on observe une diminution significative de celle-ci dès le sixième jour de traitement (Pun et Chan, 1989).

Les effets secondaires de la calcitonine se manifestent par des troubles gastro-intestinaux (nausées, gêne digestive) apparaissant chez 8 à 10 % des patients. Dans 2 à 5 % des cas, il existe également une hyper-sensibilité cutanée accompagnée d'un flush facial et d'une réaction prurigineuse, surtout aux sites d'injections (10 % des cas). Il est possible de minimiser ces effets en utilisant des anti-histaminiques 20 à 30 minutes avant l'injection de calcitonine et de minimiser également les effets gastro-intestinaux en conseillant l'administration 4 à 5 heures après un repas et immédiatement avant le coucher. En ce qui concerne la calcitonine en spray, il n'a pas été noté d'événement indésirable au niveau la muqueuse nasale (Overgaard et coll., 1989b).

Hormone parathyroïdienne

L'hormone parathyroïdienne stimule l'ostéoformation. Son effet est indirect et passe probablement par une action sur l'IGF-1 et le TGF β .

L'administration intermittente de PTH 1-34 en association avec des œstrogènes ou de la nandrolone a été effectuée chez seulement 12 patientes. Elle s'est traduite par une augmentation de masse osseuse au niveau de l'os trabéculaire, sans augmentation de la résorption osseuse (Reeve et coll., 1991).

Thyroxine

Bien qu'elle ait été proposée il y a 10 ans afin d'accélérer le remodelage osseux dans le cadre de traitements séquentiels de l'ostéoporose, l'hormone thyroïdienne connue au plan expérimental pour son action fortement stimulatrice sur la résorption osseuse, pourrait aggraver la perte

osseuse physiologique. Ce point est important à considérer, car une proportion importante de femmes âgées de plus de 50 ans ont des dérèglements thyroïdiens et sont susceptibles de recevoir des traitements par l'hormone thyroïdienne afin de diminuer les taux de thyroïdostimuline (TSH).

De nombreuses études, le plus souvent transversales, ne comportent qu'un faible nombre de patientes ayant des dérèglements thyroïdiens variables et étant traitées par diverses doses d'hormone thyroïdienne.

Chez des sujets normaux traités à titre expérimental par l'hormone thyroïdienne durant une courte période ou chez des sujets ayant une hyperthyroïdie (maladie de Basedow), les marqueurs biochimiques du remodelage osseux, voire les paramètres histomorphométriques (Moskilde et Melsen, 1978 ; Rosen et coll., 1993) sont augmentés, traduisant un hyperremodelage osseux portant aussi bien sur l'ostéofonte que sur la résorption osseuse. Par ailleurs, les sujets ayant une maladie de Basedow ont une densité osseuse plus basse que celle de témoins de même âge. Cependant, une étude séquentielle montre que cette perte osseuse est réversible après arrêt du traitement de l'hyperthyroïdie (Diamond et coll., 1990 ; Rosen et Adler, 1992).

Les études faisant appel à des patientes traitées par la thyroxine (T4) en raison d'un cancer de la thyroïde, d'un goître ou d'une hypothyroïdie, conduisent à des résultats très variables. Suivant le cas, la perte osseuse y est considérée comme nulle (Diamond et coll., 1990), importante (Ribot et coll., 1990) ou transitoire (Schneider et coll., 1994).

Il semble important de différencier les femmes en pré- et en post-ménopause, car il a été suggéré dans une étude transversale que les œstrogènes pouvaient empêcher la perte osseuse due aux traitements par l'hormone thyroïdienne.

Si une méta-analyse récente montre effectivement une réduction significative de la densité osseuse dans les études portant sur des femmes en post-ménopause, (Faber et Gallo, 1994), le rôle le plus important est vraisemblablement celui de la dose d'hormonothérapie thyroïdienne utilisée. L'emploi de la dose minimum efficace de T4 ne semble s'accompagner d'aucune perte osseuse chez les femmes en préménopause (Marocchi et coll., 1994).

Les études les plus pessimistes enregistrent une perte osseuse due au traitement par T4 avoisinant 1 % par an. Le paradoxe est que malgré cette diminution importante de densité osseuse suggérée par certaines études, il n'a pas été montré jusqu'alors d'augmentation de l'incidence des fractures d'origine ostéoporotique chez les femmes traitées par T4.

Quelle que soit l'importance du risque au niveau osseux, un traitement par T4 à dose suffisante pour conduire à l'inhibition de la sécrétion de TSH est indispensable pour les patientes ayant eu un cancer de la thyroïde ou un goître toxique. Pour les patientes en post-ménopause, on pourra recommander une hormonothérapie par œstrogènes. Si cette dernière n'est pas possible, il sera recommandé de procéder à une surveillance de

la densité osseuse. Si celle-ci révèle l'existence d'une ostéoporose, un traitement par bisphosphonates pourrait être envisagé puisqu'il semble que ce type de traitement soit capable de freiner l'hyper-remodelage osseux induit par le traitement par T4 (Gennari et coll., 1985).

Bisphosphonates

Le mode d'action des bisphosphonates repose sur une action anti-résorptive avec diminution de la natalité des unités de remodelage et action sur les ostéoclastes. Les bisphosphonates diminuent le nombre de foyers de résorption actifs et limitent la profondeur des lacunes de résorption.

Les bisphosphonates auraient donc une double efficacité puisque, sur un plan quantitatif, ils empêcheraient la diminution de la masse osseuse et entraîneraient même un gain transitoire de masse osseuse au moment du découplage avec diminution de la résorption alors qu'il y a maintien de l'ostéof ormation. Au niveau qualitatif, ils éviteraient la survenue d'altérations de la micro-architecture en diminuant la quantité de travées osseuses disjointes.

Étidronate

L'étidronate a été évalué la première fois, aux États-Unis, en 1960, où il a été utilisé pour le traitement de la myosite ossifiante.

La première étude réalisée dans le cadre du traitement de l'ostéoporose postménopausique faisait appel à un traitement continu par étidronate (Heaney et Saville, 1976). Celui-ci se traduisait par une réduction de la résorption osseuse, mais cette dernière était accompagnée d'une altération de la minéralisation. Au contraire, des études histologiques portant sur l'administration intermittente d'étidronate à raison de 14 jours de prise du traitement et un arrêt de 12 à 15 semaines ont montré l'absence de troubles de la minéralisation (Steiniche et coll., 1991 ; Storm et coll., 1993). A l'exception d'une étude ne retrouvant pas d'effet sur la masse osseuse (Pacifci et coll., 1988), la plupart des essais cliniques démontrent l'efficacité de l'étidronate (Evans et coll., 1993 ; Storm et coll., 1990).

Deux études randomisées versus placebo ont été réalisées. La première (Storm et coll., 1990) comprenait un petit nombre de patientes (66 femmes) et a mis en évidence un gain du CMO du rachis de 5,3 % à la troisième année de traitement par l'étidronate. Dans cette étude, la masse osseuse du col fémoral n'a pas été mesurée. Cependant, après 60 à 150 semaines de traitement, le taux de fractures survenant dans le groupe traité est plus faible que celui du groupe témoin. Ce travail est cependant critiquable d'une part, parce que le nombre de sortie d'essais atteint 39 % et d'autre part, parce que l'amélioration constatée au niveau du score de

déformation des corps vertébraux dans le groupe traité n'est pas retrouvé lorsqu'on s'intéresse au taux de survenue de nouveaux tassements.

La seconde étude est celle de Watts et coll. (1990) réalisée aux États-Unis sur 423 femmes. Dans les deux premières années de traitement, on enregistre une augmentation de masse osseuse d'environ 2 % par an et une stabilisation la troisième année, sans modification de la masse osseuse du radius, ni de la hanche. Le taux de nouvelles fractures était deux fois moins important que celui du groupe placebo, mais cette étude a été critiquée en raison du très faible taux de fractures observées (0,06 par patient par an).

L'analyse a posteriori d'un sous-groupe de patientes dont la masse osseuse est basse demeure critiquable au plan méthodologique, mais montre un taux de fracture plus important dans le groupe contrôle (0,14 patients/année) que dans le groupe traité (0,04 patients/année) (Harris et coll., 1993). La troisième année, on assiste à une inversion du taux de fractures entre les deux groupes, mais avec maintien de la réduction du taux de fractures lorsque l'on considère les trois ans d'étude. Dans le groupe traité, une modification de l'ordre de 1,5 % du CMO de la hanche est également observée la troisième année (Storm et coll., 1990 ; Watts et coll., 1990). La prescription d'un activateur de l'ostéof ormation, tel le phosphore, ne conduit pas à un gain de masse osseuse.

L'association à d'autres agents tels que l'hormone parathyroïdienne, la triodothyronine, le fluor ou les œstrogènes est en cours d'évaluation (Steiniche et coll., 1991). En dehors des restrictions que nous avons émises, les observations sur la masse osseuse et la tendance à la diminution du taux de nouvelles fractures, associées à l'absence d'effet nocif sur l'os cortical et à l'absence de troubles de la minéralisation, sont encourageantes (Storm et coll., 1993). Une étude histomorphométrique a mis en évidence un effet anti-ostéoclastique de l'etidronate plus important sur les ostéoclastes de l'os trabéculaire, que sur ceux de l'os cortical (Chappard et coll., 1991).

Clodronate

Un traitement intermittent par clodronate a été administré à 60 patientes pendant un an à la dose de 400 mg par jour à raison de 20 jours de traitement suivis de 60 jours sans traitement. Son effet a été comparé à celui d'un traitement associant du calcitriol au clodronate. Par ailleurs, le groupe témoin était constitué de 20 patientes (Giannani et coll., 1993). On constate une augmentation de la masse osseuse de 3 à 4 % dans les deux groupes recevant du clodronate, sans effet bénéfique supplémentaire lorsque l'administration de clodronate s'accompagne de celle de calcitriol.

Pamidronate

Pour ce produit, nous ne disposons que d'études de faibles effectifs, non randomisées. Une étude montre une augmentation de masse osseuse de

3 % par an pour un suivi moyen de 3,7 ans (Passeri et coll., 1991) tandis qu'une autre étude fait état d'une augmentation initiale de la masse osseuse de 4,9 % avec une stabilité ultérieure (Valkema et coll., 1989 ; Devogelaer et Nagant de Deuxchaisnes, 1990). Des résultats analogues ont été obtenus par Fromm et coll. (1991), cependant aucun effet sur la masse osseuse du col du fémur n'a été notée.

Tiludronate

Une étude randomisée, versus placebo constituée d'un traitement continu par tiludronate (100 mg par jour pendant 6 mois) et comportant 76 femmes en postménopause a permis de mettre en évidence une augmentation de masse osseuse de 1,3 % dans le groupe des patientes traitées. Cet accroissement de la masse osseuse est intervenu dans les six mois qui ont suivi l'arrêt du traitement (Reginster et coll., 1989).

Alendronate

Le traitement intermittent par alendronate administré pendant deux jours consécutifs (à raison de 5 mg par jour par voie intraveineuse) tous les trois mois durant un an aboutit à une augmentation du CMO de 9 % (Passeri et coll., 1991). Le découplage en faveur de l'ostéof ormation semble persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement (Rossini et coll., 1994).

Les derniers résultats obtenus avec le traitement par alendronate permettent de mettre en évidence, une augmentation du CMO du rachis d'environ 8 % pour des doses de 10 et 20 mg. Cet accroissement apparaît 24 mois après le début du traitement. Cependant, le CMO du rachis reste stable dans les groupe placebo et calcitonine (Adami et coll., 1993). Il s'agissait d'une étude portant sur 286 femmes en post-ménopause présentant une ostéoporose (CMO < -2 D.S.en T score). Les résultats intermédiaires à deux ans d'une étude portant sur 516 femmes (Seeman, 1995) montrent que l'augmentation du CMO du rachis, du CMO du col du fémur et du CMO du corps entier est dose dépendante (Tableau 13.I).

Le retour des taux des marqueurs du remodelage (résorption et formation) à des valeurs normalement observées en pré-ménopause apparaît

Tableau 13-I – Effet dose-dépendant de l'alendronate sur le contenu minéral osseux (d'après Seeman et coll., 1995)

Dose d'alendronate (mg)	Augmentation du contenu minéral osseux (%)		
	Rachis	Col du fémur	Corps entier
5	4,3	2,4	0,7
10	6	3,5	1,3
20	7,1	3,2	1,3

rapidement après le début du traitement par alendronate et s'accompagne du maintien de ces taux à des valeurs en plateau (Garnero et coll., 1994). Un article très récent (Lieberman et coll., 1995) montre que les femmes recevant 10 mg d'alendronate par jour pendant trois années présentent une augmentation significative de la DMO de tous les sites squelettiques ($8,8 \pm 0,4$ % pour la colonne vertébrale, $5,9 \pm 0,5$ % pour le col du fémur, $7,8 \pm 0,6$ % pour le trochanter et $2,5 \pm 0,3$ % pour le corps entier). Ce traitement était associé à 48 % de réduction de la proportion de femmes avec de nouvelles fractures vertébrales, et à une diminution des déformations et tassements vertébraux. L'alendronate est par ailleurs bien toléré.

L'absorption digestive des bisphosphonates est faible. Elle atteint seulement 0,7 % lorsque la prise du traitement intervient deux heures avant le petit déjeuner. Elle diminue de 40 % lorsque la prise du traitement est effectuée une demi-heure à une heure avant le petit déjeuner et de 90 % lorsque le traitement est administré deux heures après le petit déjeuner (Gertz et coll., 1993). Il est donc recommandé que l'administration intervienne au minimum une demi-heure avant le petit-déjeuner.

Fluor

L'utilisation du fluor a été envisagée à la suite d'une étude montrant une diminution de l'incidence des fractures fémorales dans une population buvant de l'eau fluorée (Suarez-Almazn et coll., 1993). D'autres travaux n'ont pas retrouvé ces résultats. Des études histologiques ont mis en évidence une augmentation de l'épaisseur des travées sans augmentation de leur nombre (Aaron et coll., 1991). Après des études ouvertes, encourageantes, une étude randomisée concernant 202 femmes présentant une ostéoporose post-ménopausique a montré une augmentation du CMO de 35 % après quatre ans, mais sans diminution du nombre de nouvelles fractures (Riggs et coll., 1990). Les doses utilisées étaient élevées, atteignant en moyenne 75 mg par jour et les comprimés n'étaient pas gastro-protégés.

La prolongation de cette étude (Riggs et coll., 1992) a permis de montrer une diminution du taux de nouvelles fractures vertébrales avec des doses de fluor de moitié inférieures à la dose initiale ($< 37,5$ mg/j). Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'une étude concernant 256 femmes traitées par 50 mg de fluorure de sodium dont 209 recevaient d'autres traitements (calcium, vitamine D ou calcitonine) (Mamelle et coll., 1988). La diminution du taux de nouvelles fractures apparaît après 12 à 24 mois de traitement, confirmant ainsi l'hypothèse selon laquelle seules des doses cumulées de fluor auraient une efficacité.

L'étude de Riggs montre que le surdosage du traitement par le fluor s'accompagne dans 69 % des cas d'images histopathologiques d'ostéomalacie (Meunier et Boivin, 1993).

Par ailleurs, l'effet du fluor sur l'os cortical reste controversé. Des études non contrôlées (Gutteridge et coll., 1984 ; Hedlund et Gallagher, 1989) montrent une augmentation de l'incidence de fracture du col du fémur. Cependant, les deux études contrôlées ne retrouvent pas ces résultats et font état d'une augmentation de la masse osseuse du col du fémur de 12 % après quatre ans de traitement par le fluor. Enfin, l'étude de Riggs et coll. (1994) met en évidence une augmentation des fissures et de tous les types de fractures non vertébrales. Le nombre de non-répondeurs est important et les effets secondaires limitent l'utilisation du traitement par le fluor. On relève en effet 10 à 40 % de troubles gastro-intestinaux et 10 à 50 % de syndromes douloureux apparaissant au niveau des membres inférieurs. L'augmentation de la masse osseuse axiale est dose dépendante et un seuil de toxicité a pu être défini. La nécessité de faire appel à des doses modérées a conduit à une tentative d'administration cyclique (Pak et coll., 1994).

Éléments traces

En dehors des études réalisées chez l'animal, il existe peu de données cliniques. Il semble que l'aluminium, le bore et le magnésium ne soient pas des éléments à retenir. Les zéolithes, mélange de silicium et d'aluminium, se révèlent dépourvus d'efficacité sur le plan clinique. Les études histologiques montrent que le strontium conduirait à un accroissement de l'ostéof ormation associé à une diminution de la résorption osseuse. Son efficacité chez l'homme est en cours d'évaluation.

BIBLIOGRAPHIE

AARON JE, DE VERNEJOL MC, KANIS JA. The effect of sodium fluoride on trabecular architecture. *Bone* 1991, 12 : 307-310

ADAMI S, BARONI MC, BROGGINI M, CARRATELLI L, CARUSO I, GNESSI L, LAURENZI M, LOMBARDI A, NORBIATO G, ORTOLANI S et coll. Treatment of post-menopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo and intranasal salmon calcitonin. *Osteoporosis Int* 1993, 3 suppl 3 : S21-S27

BURCKHARDT P, BURNAND B. The effect of treatment with calcitonin on vertebral fracture rate in osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993, 3 : 24-30

CHAPPARD D, PETITJEAN M, ALEXANDRE C, VICO L, MINAIRE P, RIFFAT G. Cortical osteoclasts are less sensitive to etidronate than trabecular osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991, 6 : 673-680

CIVITELLI R, GONNELLI S, ZACCHEI F, BIGAZZI S, VATTIMO L, AVIOLI LV, GENNARI C. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 1988, **82** : 1268-1274

DEVOGELAER JP, NAGANT DE DEUXCHAISNES C. Treatment of involuntional osteoporosis with the bisphosphonate APD (disodium pamidronate) : non-linear increase of lumbar bone mineral density. In : Christiansen C and Overgaard K (eds.) : *Osteoporosis 1990*, Osteopress ApS, Copenhagen 1990 : 1507

DIAMOND T, NERY L, HALES I. A therapeutic dilemma : suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and post menopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **72** : 1184-1188

EVANS RA, SOMERS NM, DUNSTAN CR, ROYLE H, KOS S. The effect of low-dose cyclical etidronate and calcium on bone mass in early postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1993, **3** : 71-75

FABER J, GALLOE AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-Thyroxine treatment : a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994, **130** : 350-356

FRANKLYN JA, BETTERIDGE J, DAYKIN J, HOLDER R, OATES GD. Long-term thyroxine treatment and bone mineral density. *Lancet* 1992, **340** : 9-13

FROMM GA, VEGA E, PLANTALECH L, GALICH AM, MAUTALEN CA. Differential action of pamidronate on trabecular and cortical bone in women with involuntional osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 129-133

GANBACCIANI M, SPINETTI A, TAPONCO F, PIAGGESI L, CAPPAGLI B, CIAPONI M, ROVATI LC, GENAZZANI AR. Treatment of postmenopausal vertebral osteopenia with monofluorophosphate : a long-term calcium-controlled study. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 467-471

GARNERO P, SHIH WJ, GINEYTS E, KARPFB DB, DELMAS PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 1693-1700

GENNARI C. Calcitonin therapy in osteoporosis. In : Avioli L (ed) : *The Osteoporotic Syndrome*. London : Grune and Stratton, Inc. 1990 : 121

GENNARI C, CHIERICHETTI SM, BIGAZZI S, FUSI L, GONNELLI S, FERRERA R, ZACCHEI F. Comparative effects on bone mineral content of calcium and calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1985, **38** : 455

GENNARI C, AGNUSDEI D, CAMPOREALE A. Effect of salmon calcitonin nasal spray on bone mass in patients with high turnover osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993a, 3 Suppl, **1** : 208-210

GENNARI C, AGNUSDEI D, CAMPOREALE A. Long-term treatment with calcitonin in osteoporosis. *Horm Metab Res* 1993b, **25** : 484-485

GERTZ BJ, HOLLAND SD, KLINE WF, MATUSZEWSKI BK, PORRAS AG. Clinical pharmacology of alendronate sodium. *Osteoporosis Int* 1993, 3 suppl **3** : S13-S16

GIANNINI S, D'ANGELO A, MALVASI L, CASTRIGNANO R, PATI T, TRONCA R, LIBERTO L, NOBILE M, CREPALDI G. Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss. *Bone* 1993, **14** : 137-141

- GRUBER HE, IVEY JL, BAYLINK DJ, MATTHEWS M, NELP WB, SISOM K, CHESNUT CH. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984, **33** : 295-303
- GUTTERIDGE GH. Fluoride in osteoporotic vertebral fracture - trabecular increase, vertebral protection, femoral fracture. In Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC et coll. (eds) : *Osteoporosis*, Aalborg, Aalborg Stiftsbogtrykkeri, 1984 : 705
- HARRIS ST, WATTS NB, JACKSON RD, GENANT HK, WASNICH RD, ROSS P, MILLER PD, LICATA AA, CHESNUT CH. Four-year of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis : three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993, **95** : 557-567
- HEANEY RP, SAVILLE PD. Étidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976, **20** : 593-604
- HEDLUND LR, GALLAGHER JC. Increased incidence of hip fracture in osteoporotic women treated with sodium fluoride. *J Bone Miner Res* 1989, **4** : 223-225
- KANIS JA, JOHNNEL O, GULBERG B, ALLANDER E, DILSEN G, GENNARI C, LOPES VAZ AA, LYRITIS GP, MAZZUOLI G, MIRAVET L et coll. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *Br Med J* 1992, **305** : 1124-1128
- LIBERMAN UA, WEISS SR, BRÖLL J, MINNE HW, QUAN H, BELL NH et coll. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1437-1443
- LYRITIS GP, MAGIASIS B, TSAKALAKOS N. Prevention of bone loss in early nonsurgical and nonosteoporotic high turnover patients with salmon calcitonin : the role of biochemical bone markers in monitoring high turnover patients under calcitonin treatment. *Calcif Tissue Int* 1995, **56** : 38-41
- MACINTYRE I, STEVENSON JC, WHITEHEAD MI, WIMALAWANSA SJ, BANKS LM, HEALY MJ. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988, **1** : 900-902
- MAMELLE N, MEUNIER PJ, DUSAN R, GUILLAUME M, MARTIN JL, GAUCHER A, PROST A, ZEIGLER G, NETTER P. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988, **2** : 361-365
- MARCOCCI C, GOLIA F, BRUNO-BOSSIO G, VIGNALI E, PINCHERA A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **78** : 818-822
- MAZZUOLI GF, PASSERI M, GENNARI C, MINISOLA S, ANTONELLI R, VALTORTA C, PALUMMERI E, CERVELLIN GF, GONNELLI S, FRANCIANI G. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis : A controlled double-blind clinical study. *Calcif Tissue Int* 1986, **38** : 3-8
- MEUNIER PJ, BOIVIN G. Fluoride salts for vertebral osteoporosis : the benefit-to-risk ratio depends on the cumulative dose reaching bone. *Osteoporosis Int* 1993, **3** Suppl 1 : S211-S214
- MOSEKILDE L, MELSEN F. A tetracycline-based histomorphometric evaluation of bone resorption and bone turnover in hyperthyroidism and hyperparathyroidism. *Acta Med Scand* 1978, **204** : 97-102
- OVERGAARD K, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C, HANSEN MA. Effect of calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Br Med J* 1989a, **299** : 477-479
- OVERGAARD K, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C, PODENPHANT J, JOHANSEN JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989b, **30** : 435-442

OVERGAARD K, HANSEN MA, NIELSEN VA, RIIS BJ, CHRISTIANSEN C. Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis - effects of withdrawal of treatment. *Am J Med* 1990, **89** : 1-6

PACIFICI R, MCMURTRY C, VERED I, RUPICH R, AVIOLI LV. Coherence therapy does not prevent axial bone loss in osteoporotic women : a preliminary comparative study. *J Clin Endocrinol Metab* 1988, **66** : 747-753

PAK CY, SAKHAE K, PIZIAK V, PETERSON RD, BRESLAU NA, BOYD P, POINDEXTER JR et coll. Slow-release sodium fluoride in the management of postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1994, **120** : 625-632

PASSERI M, BARONI MC, PEDRAZZONI M, PIOLI G, BARBAGALLO M, COSTI D, BIONDI M, GIRASOLE G, ARLUNNO B, PALUMMERI E. Intermittent treatment with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate (AHBuBP) in the therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1991, **15** : 237-247

PUN KK, CHAN LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989, **11** : 205-209

REEVE J, BRADBEER JN, ARLOT M, DAVIES UM, GREEN JR, HAMPTON L, EDOUARD C, HESP R, HULME P, ASHBY JP et coll. hPTH 1-34 treatment of osteoporosis with added hormone replacement therapy : biochemical, kinetic and histological responses. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 162-170

REGINSTER JY, LECART MP, DEROISY R, SARLET N, DENIS D, ETHGEN D, COLLETTE J, FRANCHIMONT P. Prevention of postmenopausal bone loss by tiludronate. *Lancet* 1989, **2** : 1469-1471

REGINSTER JY, DENIS D, DEROISY R, LECART MP, DE LONGUEVILLE M, ZEGELS B, SARLET N, NOIRFALISSE P, FRANCHIMONT P. Long-term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin. *J Bone Miner Res* 1994a, **9** : 69-73

REGINSTER JY, MEURMANS L, DEROISY R, JUPSIN I, BIQUET I, ALBERT A, FRANCHIMONT P. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest* 1994b, **24** : 565-569

RIBOT C, TREMOLIERES F, POUILLES JM, LOUVET JP. Bone mineral density and thyroid hormone therapy. *Clin Endocrinol* 1990, **33** : 143-153

RIGGS BL, HODGSON SF, O'FALLON WM, CHAO EY, WAHNER HW, MUHS JM, CEDEL SL, MELTON LJ. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in post-menopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990, **322** : 802-809

RIGGS BL, O'FALLON WM, LANE A, HODGSON SF, WAHNER HW, MUHS J, CHAO E, MELTON LJ. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women : extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 265-275

ROSEN CJ, ADLER RA. Longitudinal changes in lumbar bone density among thyrotoxic patients after attainment of euthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 1531-1534

ROSEN HN, MOSES AC, GUNDBERG C, KUNG VT, SEYEDIN SM, CHEN T, HOLICK M, GREENSPAN SL. Therapy with parenteral pamidronate prevents thyroid hormone-induced bone turnover in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993, **77** : 664-669

ROSSINI M, GATTI D, ZAMBERLAN N, BRAGA V, DORIZZI R, ADAMI S. Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of post-menopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994, **9** : 1833-1837

SAKHAE K, PAK CY. Fluoride bioavailability from immediate-release sodium fluoride with calcium carbonate compared with slow-release sodium fluoride with calcium citrate. *Bone Miner* 1991, **14** : 131-136

SCHNEIDER DL, BARRETT-CONNOR EL, MORTON D. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA* 1994, **271** : 1245-1249

SEEMAN E. Treatment of post-menopausal osteoporosis with oral alendronate. *Bone* 1995, **16** : S120

STEINICHE T, HASLING C, CHARLES P, ERIKSEN EF, MELSEN F, MOSEKILDE L. The effects of etidronate on trabecular bone remodeling in postmenopausal spinal osteoporosis : a randomized study comparing intermittent treatment and an ADFR regime. *Bone* 1991, **12** : 155-163

STORM T, THAMSBORG G, STEINICHE T, GENANT HK, SORENSEN OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990, **322** : 1265-1271

STORM T, STEINICHE T, THAMSBORG G, MELSEN F. Changes in bone histomorphometry after long-term treatment with intermittent, cyclic etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993, **8** : 199-208

SUAREZ-ALMAZN ME, FLOWERDEW G, SAUNDERS LD, SOSKOLNE CL, RUSSELL AS. The fluoridation of drinking water and hip fracture hospitalization rates in two canadian communities. *Am J Public Health* 1993, **83** : 689-693

VALKEMA R, VISMANS FJ, PAPAPOULOS SE, PAUWELS EK, BIJVOET OL. Maintained improvement in calcium balance and bone mineral content in patients with osteoporosis treated with the bisphosphonate APD. *Bone Miner* 1989, **5** : 183-192

WATTS NB, HARRIS ST, GENANT HK, WASNICH RD, MILLER PD, JACKSON RD, LICATA AA, ROSS P, WOODSON GC, YANOVER MJ et coll. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990, **323** : 73-79

14

Effets du calcium et de la vitamine D

La modification des habitudes alimentaires peut-elle bénéficier à la densité minérale osseuse (DMO) et donc, être un outil de prévention de l'ostéoporose ? Nous analyserons dans un premier temps les essais d'intervention diététique réalisés dans le but de favoriser un apport en un nutriment particulier à tous les âges de la vie. Dans un second temps, nous mentionnerons des études abordant des problèmes liés aux corrections diététiques.

Interventions diététiques

Augmentation de l'apport en calcium alimentaire

Chez le nourrisson, la question qui se pose est de savoir si les laits de substitution assurent la même minéralisation osseuse que celle du lait de femme. Dans une étude prospective, la DMO du tiers distal du radius a été évaluée à la sortie de la maternité, à 8, 16 et 24 semaines, chez des enfants nourris soit avec du lait de femme ($n = 17$), soit avec du lait de vache ($n = 19$) ou encore, avec une solution de protéines de soja enrichie en sels minéraux ($n = 20$) (Venkataraman et coll., 1992).

La DMO était plus élevée à la seizième et à la vingt-quatrième semaines chez les enfants nourris avec du « lait de soja » que chez les enfants nourris au lait de femme. L'amélioration de la formulation en minéraux d'une solution de soja est donc capable d'assurer une minéralisation osseuse au cours des six premiers mois de la vie au moins égale à celle obtenue avec une alimentation par du lait de femme ou du lait de vache.

Une étude prospective réalisée chez des femmes âgées de 30 à 42 ans a évalué sur une période de trois ans les effets sur la DMO rachidienne d'un apport supplémentaire de calcium sous forme de produits laitiers (Baran et coll., 1990). Vingt femmes ont augmenté leurs apports en calcium alimentaire de 610 mg/j en moyenne, tandis que 17 femmes de même âge

et même poids servaient de groupe contrôle. Dans le groupe recevant un apport supplémentaire en calcium, la calciurie a augmenté de 28 % ; les apports d'énergie, de protéines et de lipides ont également augmenté, mais les lipides plasmatiques n'ont pas varié notablement. La DMO rachidienne des femmes recevant un apport en calcium n'a pas varié significativement au cours des trois ans, ($-0,4 \pm 0,9\%$). La DMO des femmes du groupe contrôle a diminué ($-2,9 \pm 0,8\%$; $P < 0,001$) et, aux trentième et trente-sixième mois, était plus basse que celle des femmes recevant un apport en calcium. Cette étude est donc en faveur d'un effet bénéfique des suppléments de produits laitiers sur la minéralisation osseuse rachidienne des femmes en période de pré-ménopause.

Augmentation des apports en calcium alimentaire et activité physique

Les effets d'un programme d'un an associant la marche et une augmentation des apports alimentaires en calcium (apport sous forme de lait (831 mg de calcium/j) versus boisson placebo (41 mg de calcium/j) ont été testés chez 36 femmes âgées de 60 ± 6 ans. La DMO trabéculaire du rachis (L1-L3) mesurée par tomодensitométrie augmente de 0,5 % chez les femmes ayant une activité physique ($n = 18$) et diminue de 7 % chez les femmes ne pratiquant pas d'activité physique ($n = 18$; $P = 0,02$). La DMO du col du fémur mesurée par absorptiométrie biphotonique (DPA) augmente de 2,0 % chez les femmes recevant un apport en calcium ($n = 18$) et diminue de 1,1 % chez les femmes n'en recevant pas ($n = 18$; $P = 0,001$). Ni l'activité physique ni le calcium n'ont d'effet sur la DMO du rachis mesurée par DPA, sur celle du radius mesurée par SPA ou sur la quantité totale de calcium corporel mesurée par activation neutronique in vivo. Les différences de niveau et de rapidité du turn-over osseux trabéculaire et cortical d'un site à l'autre suggèrent que l'activité physique et le calcium ont des effets différents selon le site squelettique (Nelson et coll., 1991).

Augmentation en calcium, protéines et apport énergétique après fracture du col

Une étude prospective randomisée a évalué le bénéfice d'un apport de calcium, énergie et protéines chez des patients âgés au décours d'une fracture du col du fémur (Delmi et coll., 1990). Cinquante-neuf patients âgés de 82 ans en moyenne étaient répartis en deux groupes à l'entrée en service de chirurgie orthopédique : 27 patients recevaient par voie orale un apport en calcium, énergie et protéines (250 ml, 250 kcal, 20 g de protéines et 500 mg de calcium) pendant en moyenne 32 jours ; les autres recevaient l'alimentation habituelle et formaient le groupe contrôle. Le pronostic s'est révélé meilleur dans le groupe de patients recevant cet apport (56 % d'évolutions favorables versus 13 %). Les complications et la mortalité

étaient par ailleurs plus faibles dans le groupe supplémenté (40 % versus 74 %).

Une autre étude prospective randomisée a évalué, chez des patients au décours d'une fracture du col du fémur, le bénéfice d'apports supplémentaires par voie orale ne différant que par la présence ou l'absence de protéines (Tkatch et coll., 1992). Soixante-deux patients (âge moyen 82 ans) ont reçu, pendant 38 jours en moyenne, soit un apport supplémentaire contenant 20 g de protéines, des sels minéraux et des vitamines (n = 33), soit un apport supplémentaire contenant uniquement des sels minéraux et des vitamines (n = 29). L'évolution pendant la durée d'hospitalisation, là encore, a été meilleure dans le groupe recevant un apport supplémentaire de protéines (79 % d'évolutions favorables versus 6 %, p < 0,02). Les complications et la mortalité sept mois après la fracture étaient également moins élevées dans le groupe de malades recevant ce supplément (52 % versus 80 %, p < 0,05). Il n'y avait pas de différence de DMO entre les deux groupes sept mois après la fracture. Cependant, le nombre de malades ayant une diminution de la DMO de la diaphyse fémorale était plus faible dans le groupe recevant l'apport supplémentaire (Chevalley et coll., 1991). L'ostéocalcine était plus élevée dans ce même groupe, témoignant d'une activité ostéoblastique plus élevée.

Dans le cadre d'une prévention diététique de l'ostéoporose, l'heure d'ingestion d'un produit lacté peut influencer la minéralisation ou la résorption osseuse. Il n'existe pas d'étude sur ce sujet, mais un travail récent a évalué les effets sur la résorption osseuse de l'heure d'ingestion d'un apport de calcium sous forme de médicament (Blumsohn et coll., 1994). Les résultats de cette étude valent d'être mentionnés ici. Un apport en calcium (1g pendant 14 jours) a été absorbé à 8 h ou 23 h. Lorsque ce traitement est pris le soir, il inhibe, d'une part, l'augmentation nocturne du pic de résorption osseuse (évaluée par l'excrétion urinaire de déoxyypyridinoline et de fragment peptidiques de collagène de type I) et, d'autre part, l'élévation nocturne du taux plasmatique de parathormone. L'ingestion matinale du calcium n'a aucun effet sur les marqueurs de la résorption osseuse. Il semble donc possible de moduler par le calcium le rythme circadien de la résorption osseuse.

Chez la personne âgée, homme ou femme de plus de 60 ans, que reste-t-il deux ans plus tard d'une éducation nutritionnelle orientée vers une augmentation des apports en calcium provenant des produits laitiers ? Une enquête alimentaire réalisée par la méthode de l'agenda sur sept jours avec estimation du poids des aliments a divisé (en 1988) les sujets en deux groupes selon leur apport calcique : ceux qui ingèrent au moins 800 mg/j et ceux qui ingèrent moins de 800 mg/j. Ces derniers ont reçu une information sur les risques de l'ostéoporose et une éducation nutritionnelle visant à augmenter les apports en produits laitiers. En 1990, la même enquête a été renouvelée afin d'évaluer les effets sur l'alimentation des

conseils prodigués deux ans plus tôt. Les femmes qui avaient des apports en calcium faibles les ont majorés de 150 mg/j. Cette modeste augmentation des apports correspond néanmoins à une diminution, de 1988 à 1990, de la proportion de femmes ingérant moins de 800 mg de calcium/j (77 % versus 47 %) (Constans et coll., 1994).

En marge des conseils diététiques prodigués pour protéger le squelette des femmes tout au long de leur vie, on peut s'interroger sur l'innocuité vis-à-vis de l'os des conseils diététiques donnés dans le but de corriger une autre anomalie. C'est le cas des « régimes restrictifs », prescrits ou adoptés spontanément par des femmes dans le but de perdre du poids. Au cours d'une étude longitudinale randomisée, Svendsen et coll. (1993) ont suivi pendant douze semaines 121 femmes obèses âgées de 54 ans en moyenne. Elles étaient réparties en trois groupes : groupe témoin, groupe avec restriction de l'apport énergétique (4 200 kJ/j ; 1 000 kcal/j) ou groupe avec restriction de l'apport énergétique (dans les mêmes proportions) et activité physique. La perte de poids a été comparable dans les deux groupes ayant une restriction en apports énergétiques (voisine de 10 kg) et la masse maigre a été épargnée dans le groupe ayant une restriction énergétique et une activité physique. Par contre, au cours de cette période de douze semaines, il n'y a pas eu de variation des mesures de DMO, quel que soit le groupe.

Chez des femmes en période de post-ménopause, âgées de 50 à 64 ans, consommant approximativement 650 mg/j de calcium, une étude en *cross-over* a évalué les effets sur le métabolisme calcique d'un apport élevé de protéines alimentaires (Draper et coll., 1991). Huit patientes ont eu pendant quinze jours une alimentation contrôlée apportant 58 g de protéines/j. Après deux semaines de « régime normal », elles reçoivent une alimentation apportant 92 g de protéines pendant une seconde période de 15 jours. L'azote, le calcium et le phosphore ont été mesurés dans les aliments, les urines et les fécès du douzième jour de chaque période. La variance des calciuries augmente avec des apports élevés en protéines : 5 des 8 sujets testés avaient un bilan calcique négatif (< -100 mg/j).

S'il n'y a pas d'étude de la DMO après introduction de régime désodé, il n'y a pas plus d'arguments scientifiques pour conseiller une réduction des apports en sodium dans le but de diminuer la perte urinaire en calcium, en particulier chez des sujets âgés chez qui les régimes pauvres en sel entraînent une anorexie, une diminution des apports alimentaires totaux et finalement, une malnutrition. Une étude récente (Greendale et coll., 1994) portant sur des sujets âgés de 72 ans en moyenne montre que la DMO du radius augmente avec les apports de sodium alimentaire, ce qui laisserait supposer que le sodium a un effet protecteur modeste, au moins chez les hommes, peut-être par le biais d'une augmentation de l'apport énergétique total, et entre autres, d'un apport supérieur de calcium chez les plus gros consommateurs de sel.

Traitement par le calcium et la vitamine D

Le rôle du calcium et de la vitamine D en tant que traitements demeure très méconnu en raison du manque de données chez des personnes non carencées. La littérature existante conduit par ailleurs souvent à des résultats totalement contradictoires.

Pourtant, les études semblent montrer que, indépendamment de l'âge, le taux d'apport calcique dans l'alimentation est un facteur intervenant dans la détermination de la masse osseuse. Cela paraît logique dans l'enfance ou à l'adolescence jusqu'à l'acquisition du capital osseux à la fin de la période de croissance. Si le rôle de l'apport en calcium n'est pas démontré chez la femme en pré- et post-ménopause immédiate, il semble, en revanche, que chez la femme en post-ménopause tardive, une alimentation riche en calcium soit capable de réduire l'hyperparathyroïdisme engendré par la diminution de l'absorption calcique.

Ainsi, le calcium pourrait avoir un effet thérapeutique aux deux extrémités de la vie qui pourrait résulter en un effet préventif vis-à-vis des fractures : l'administration de calcium seul entraîne en effet une diminution de la prévalence des fractures vertébrales (Riggs et coll., 1982) et des fractures du col fémoral (Holbrook et coll., 1988). Toutefois, cet effet n'est pas reconnu par tous.

Effet du calcium avant l'acquisition du capital osseux

L'importance de l'apport calcique a justifié, comme on l'a vu précédemment, des recommandations officielles d'apport quotidien variant selon l'âge. Toutefois, l'absence d'études longitudinales ne permet pas d'évaluer l'efficacité d'une augmentation de l'apport en calcium.

Johnston et coll. (1992) ont étudié la masse osseuse de quatre-vingts paires de jumeaux monozygotes âgés de 6 à 14 ans ayant reçu pendant trois ans un apport quotidien de 900 mg/j de citrate-malate de calcium représentant une quantité totale de 1 612 mg de calcium par jour. Les résultats montrent que la DMO de l'avant-bras augmente de 5,1 %, celle des vertèbres s'accroît de 2,8 % et celle du fémur de 3,2 %. Cependant, cette augmentation de la DMO n'intervient que chez les enfants prépubères. Ainsi, il a été montré chez des filles à la puberté qu'un apport en calcium supérieur à 1 640 mg/j conduisait à une balance osseuse plus positive (Matkovic et coll., 1990). Au cours d'une étude plus récente, 94 filles âgées en moyenne de 11,9 ans ont reçu 500 mg de citrate-malate ou un placebo pendant 18 mois (Lloyd et coll., 1992). Une augmentation de la DMO vertébrale de 2,9 % et du corps entier de 1,3 % a été observée.

Parce qu'il augmente le capital osseux, l'apport en calcium pourrait donc constituer un traitement préventif de l'ostéoporose future.

Effet préventif du calcium après la ménopause

Une méta-analyse portant sur 6 études réalisées chez des femmes de 50 ans environ exemptes d'affection osseuse et ayant reçu un apport en calcium a démontré que la perte osseuse n'atteignait que 0 à 1,69 % par an (0,8 % en moyenne), ce qui par rapport à la DMO des groupes témoins n'ayant reçu qu'un placebo, permet de conclure à une réduction de près de 50 % de la perte physiologique (Cummings, 1990).

Une autre étude a décrit parmi 301 femmes ménopausées depuis plus de six ans une perte osseuse spontanée plus importante lorsque la ration quotidienne en calcium était inférieure à 400 mg (Dawson-Hughes, 1991). Un travail plus ancien portant sur 22 femmes de 55 à 65 ans recevant 1 g de carbonate de calcium/j pendant deux ans a montré une réduction de la surface du métacarpe de 0,22 % (1,18 dans le groupe placebo), sans variation au niveau du radius distal (Recker et coll., 1977). Enfin, il a été montré chez 43 femmes en post-ménopause immédiate recevant 2 000 mg de calcium que la perte osseuse était plus faible au niveau de l'os cortical (Riis et coll., 1987). La conclusion de ces deux dernières études est que la diminution de la perte osseuse survient surtout au niveau de l'os cortical.

La question se pose alors de la quantité de calcium à apporter en fonction des habitudes alimentaires. Chez 104 sujets, répartis en trois groupes en fonction de leur apport quotidien en calcium (inférieur à 500 mg/j (n = 29) ; entre 500 et 1 150 mg/j (n = 55) ; supérieur à 1 150 mg/j (n = 23)), et recevant 500 mg de calcium/j pendant deux ans, Nilas et coll. (1984) n'ont observé aucune variation significative de la DMO au niveau de l'os cortical. Deux questions émergent de ces constatations : est-il possible de diminuer la dose d'œstrogène chez les femmes recevant 1 500 mg de calcium ? L'activité physique et l'apport en calcium ayant des impacts osseux différents, faut-il considérer que le rôle de l'activité physique est plus important que celui du calcium chez l'adolescent ?

Effet préventif sur l'ostéoporose sénile

Ici, les études utilisent pour certaines l'association vitamine D-calcium et le rôle respectif de chacune de ces molécules reste à déterminer.

Une étude réalisée en 1994 (Meunier et coll.) a montré chez 3 270 femmes âgées en moyenne de 84 ans et vivant en institution que cette association réduisait de manière significative la fréquence des fractures fémorales. Toutefois, il est à noter que la population de départ avait un taux en vitamine D extrêmement bas. Par ailleurs, un apport en calcium de 800 mg diminue l'incidence des tassements vertébraux à condition que le statut en vitamine D soit normal au départ (Bonjour et coll., 1994).

Enfin, il ne faut pas oublier que le calcium doit être systématiquement ajouté aux traitements officiels (fluor-bisphosphonate) de l'ostéoporose.

Les données de la littérature ne permettent pas de conclure quant au bénéfice de la calcithérapie à l'échelon individuel ou en général, mais seulement dans des populations particulières lorsque l'effet des stéroïdes sexuels n'intervient pas.

En ce qui concerne le traitement par la vitamine D, il est fait référence aux études réalisées dans les populations blanches de Nouvelle-Zélande et des États-Unis et non pas aux études réalisées au Japon où la vitamine D et ses analogues sont en effet largement utilisés dans le traitement de l'ostéoporose.

Une étude portant, d'une part, sur 199 sujets de plus de 85 ans vivant à leur domicile et, d'autre part, sur 142 sujets de 75 à 84 ans vivant en maison de retraite ayant tous reçu 150 à 300 000 UI d'ergocalciférol 2 à 5 fois par an entre 1985 et 1989 a comparé ces personnes à des sujets globalement identiques, mais recevant un placebo : il a été montré que le taux de fracture était le même avec cependant une diminution des fractures des membres supérieurs (Heikinheimo et coll., 1992). Il a été montré chez 622 femmes ostéoporotiques présentant une fracture vertébrale et ayant reçu 0,5 µg de calcitriol ou 1 g de calcium pendant deux ans que le groupe recevant le calcitriol présentait une diminution significative des taux de nouvelles fractures vertébrales (Tilyard et coll., 1992). Toutefois, ce travail ne met pas en évidence de diminution du nombre absolu de fractures dans le groupe traité.

Différentes études réalisées aux États-Unis présentent des résultats contradictoires : augmentation de la densité osseuse de 2 à 3 % par an pour Aloia et coll. (1988) et Gallagher et Goldgar (1990) ou inefficacité pour Ott et Chestnut (1989). En fait, l'efficacité est liée à la dose aussi bien qu'à la tolérance. Or celle-ci est très mauvaise avec, en particulier, une fenêtre thérapeutique extrêmement étroite.

A titre préventif, la vitamine D n'apparaît donc utile que dans les populations carencées. Cependant, à titre préventif comme à titre curatif, des travaux restent à faire, en particulier parce que les conditions climatiques sont déterminantes dans la carence en vitamine D. Le niveau de carence varie d'une région à l'autre et, à Paris même, la plupart des personnes venant en consultation sont carencées (de Vernejoul, communication personnelle). Ainsi, des études semblent indispensables afin de déterminer les niveaux de carence, tant en calcium qu'en vitamine D, en fonction de divers éléments de référence comme les régions d'habitation : c'est là un des objectifs de l'étude CALEUR qui vient d'être mise en place en région Rhône-Alpes.

BIBLIOGRAPHIE

ALOIA JF, VASWANI A, YEH JK, ELLIS K, YAQUMURA S, COHN SH. Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1988, **84** : 401-408

BARAN D, SORENSEN A, GRIMES J, LEW R, KARELLAS A, JOHNSON B, ROCHE J. Dietary modification with daily products for preventing vertebral bone loss in premenopausal women : a three-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **70** : 264-270

BLUMSOHN A, HERRINGTON K, HANNON RA, SHAO P, EYRE DR, EASTELL R. The effect of calcium supplementation on the circadian rhythm of bone resorption. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 730-735

BONJOUR JP, THEINTZ G, LAW F, SLOSMAN D, RIZZOLI R. Peak bone mass. *Osteoporosis Int* 1994, **4** : 7-13

CHEVALLEY T, RIZZOLI R, NYDEGGER V, SLOSMAN D, TKATCH L, RAPIN CH, VASEY H, BONJOUR JP. Preferential low bone mineral density of the femoral neck in patients with a recent fracture of the proximal femur. *Osteoporosis Int* 1991, **1** : 147-154

CONSTANS T, DELARUE J, RIVOL M, THERET V, LAMISSE F. Effects of nutrition education on calcium intake in the elderly. *J Am Diet Ass* 1994, **94** : 447-448

CUMMINGS RB. Calcium intake and bone mass : a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990, **47** : 194-201

DAWSON-HUGUES B. Calcium supplementation and bone loss : a review of controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 1991, **54** : 2765-2805

DELMI M, RAPIN CH, BENGEOA JM, DELMAS PD, VASEY H, BONJOUR JP. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990, **1** : 1013-1016

DRAPER HH, PICHÉ LA, GIBSON RS. Effects of a high protein intake from common foods on calcium metabolism in a cohort of postmenopausal women. *Nutr Res* 1991, **11** : 273-281

GALLAGHER JC, GOLDFAR D. Treatment of postmenopausal osteoporosis with high doses of synthetic calcitriol. A randomized controlled study. *Ann Intern Med* 1990, **113** : 649-655

GREENDALE GA, BARRETT-CONNOR E, EDELSTEIN S, INGLES S, HAILE R. Dietary sodium and bone mineral density : result of a 16-year follow-up study. *J Am Geriatr Soc* 1994, **42** : 1050-1055

HEIKINHEIMO RJ, INKOVAARA JA, HARJU EJ, HAAVISTO MV, KAARELA RH et coll. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. *Calcif Tissue Int* 1992, **51** : 105-110

HOLBROOK TL, BARRETT-CONNOR E, WINGARD DL. Dietary calcium and risk of hip fracture : 14-year prospective population study. *Lancet* 1988, **2** : 1046-1049

JOHNSTON CC, MILLER JZ, SLEMENDA CW, REISTER TK, HUI S, CHRISTIAN JC, PEACOCK M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992, **327** : 82-87

KANDERS B, DEMPSTER DW, LINDSAY R. Interaction of calcium nutrition and physical activity on bone mass in young women. *J Bone Miner Res* 1988, **31** : 45-149

LOYD T, ROLLINGS N, AUDOU MB, DEMERS LM, EGGI BF et coll. Determinants of bone density in young women. Relationships among pubertal development, total body bone

mass and total body bone density in premenarchal females. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992, **75** : 383-387

MATKOVIC V, FONTANA D, TOMINAC C, GOEL P, CHESTNUT CH. Factors that influence peak bone mass formation : a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990, **52** : 878-888

MEUNIER PJ, CHAPUY MC, ARLOT ME, DELMAS PD, DUBOEUF F. Can we stop bone loss and prevent hip fractures in the elderly. *Osteoporosis Int* 1994, **4** : 571-576

NELSON ME, FISHER EC, DILMANIAN FA, DALLAL GE, EVANS WJ. A 1-y walking program and increased dietary calcium in postmenopausal women : effects on bone. *Am J Clin Nutr* 1991, **53** : 1304-1311

NILAS L, CHRISTIANSEN C, RODBRO P. Calcium supplementation and post menopausal bone loss. *Br Med J* 1984, **289** : 1103-1106

OTT SM, CHESTNUT CH. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989, **110** : 267-274

RECKER RR, SAVILLE PD, HEANEY RP. Effect of estrogens and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1977, **87** : 649-655

RIGGS BL, SEEMAN E, HODGSON SF, TAVES DR, O'FALLON WM. Effect of the fluoride / calcium regimen on vertebral fracture occurrence in postmenopausal osteoporosis. Comparison with conventional therapy. *N Engl J Med* 1982, **306** : 446-450

RUIS BJ, NILAS L, CHRISTIANSEN C. Does calcium potentiate the effect of estrogen therapy on postmenopausal bone loss ? *Bone Miner* 1987, **2** : 1-9

RÜEGSEGGER P, KELLER A, DAMBACHER MA. Comparison of the treatment effects of osseihydroxyapatite compound and calcium carbonate in osteoporotic females. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 30-34

SVENDSEN OL, HASSAGER C, CHRISTIANSEN C. Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors and bone in overweight postmenopausal women. *Am J Med* 1993, **93** : 131-140

TELLEZ M, ARLOT ME, MAWER EB, DIAZ A, HESP R, HULME P, EDOUARD C, GREEN JR, MEUNIER PJ, REEVE J. Gastrointestinal calcium absorption and dietary calcium load : relationships with bone remodelling in vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1995, **5** : 14-22

TILYARD MW, SPEARS GFS, THOMSON J, DOVEY S. Treatment of post menopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992, **326** : 357-362

TKATCH L, RAPIN C-H, RIZZOLI R, SLOSMAN D, NYDEGGER V, VASEY H, BONJOUR JP. Benefits of oral protein supplementation in elderly patients with fracture of the proximal femur. *J Am Coll Nutr* 1992, **11** : 519-525

VENKATARAMAN PS, HARASHADA L, NEYLAN MJ. Bone mineral metabolism in full-term infants fed human milk, cow milk-based, and soy-based formulas. *Am J Dis Child* 1992, **146** : 1302-1305

15

Prévention non pharmacologique

Le développement de l'ostéoporose est avant tout le fait du vieillissement. Or la prévention chez le sujet âgé présente plusieurs spécificités :

- Sur quels facteurs de risque faut-il agir ? Chez le sujet âgé, la maladie se développe dans un terrain hautement multifactoriel. Elle est imbriquée dans un état fonctionnel qui implique un mélange complexe de facteurs physiologiques, comportementaux, cognitifs et sociaux. L'évolution de la maladie dépend du devenir psychologique qu'il faut préserver : ce sont les états liés à l'institutionnalisation, la dépression, la faiblesse, l'isolement social, le déclin des fonctions cognitives. Les facteurs de risque sont nombreux, interdépendants et interactifs. C'est un écosystème.
- Où situer le point d'impact des facteurs de risque ? Lorsque les maladies chroniques se manifestent chez les personnes âgées, des changements physiopathologiques considérables sont souvent en cours ou déjà survenus. L'effet des facteurs de risques ne concourra pas uniquement à occasionner la maladie, mais plus probablement, il favorisera et accélérera la transition d'un état préclinique à une maladie clinique patente. Le but de la prévention est alors de prévenir ou retarder la progression ultérieure de la maladie. On notera que lorsqu'elle est utilisée pour mesurer la vitesse de survenue d'une maladie dans une population de sujets âgés, la notion épidémiologique d'incidence perd de son importance informationnelle.
- Quand intervenir ? Le processus du vieillissement commence à la naissance et se poursuit jusqu'à la mort. L'os vieillit plus tardivement, à l'âge où, encore jeune adulte, commence la déperdition minérale. Ceci souligne que la vitesse du vieillissement est très variable suivant chaque système physiologique et, bien sûr, chaque individu. L'âge civil n'est donc pas le meilleur indicateur de l'état de vieillesse. Un indicateur plus approprié pourrait être l'état fonctionnel. Cependant, son objectivation demeure problématique. Il est convenu de fixer cet âge à 65 ans, l'âge de la retraite. Ce faisant, beaucoup plus que les changements physiologiques et l'état de santé, ce sont les circonstances historiques et sociales influencées par des problèmes de production et définies par des facteurs économiques qui impriment la perception du début de la vieillesse.

Par essence même, il convient que la prévention soit précoce. Or, plus elle est précoce, plus elle agit sur des éléments dont l'imputation étiologique est difficile à démontrer. On parle alors de « risque » pour signifier l'incertitude de l'issue. C'est une probabilité. On parle aussi de « facteur » pour signifier qu'il y a de nombreux éléments qui interviennent conjointement. Et finalement, on parle de « facteur de risque » pour signifier la complexité du processus.

Facteurs de risque de l'ostéoporose

La fracture survient au croisement de la chute, de la fragilité de l'os et de la dégradation de l'état de santé général préexistant. Leur responsabilité individuelle et mutuelle a été clairement démontrée. Leur responsabilité respective demeure très débattue. Leur imputabilité respective varie avec l'âge, le sexe et le site fracturaire.

Le tableau 15.I présente les facteurs de risque de l'ostéoporose. Ils sont une synthèse de différentes listes dressées par de multiples auteurs. Il faudrait adjoindre à ce tableau les ostéoporoses secondaires, qui sortent du cadre de cette présentation. Ce tableau illustre les conditions multifactorielles dont il est fait mention ci-dessus.

Il existe des cas d'ostéoporose dont la cause est connue parce qu'ils surviennent dans un contexte pathologique particulier (antécédents de corticothérapie au long cours, aménorrhée prolongée ou anorexie mentale). Mais l'étiologie de la majorité des cas d'ostéoporose n'est que présomption : ce sont les facteurs de risque. Il apparaît d'emblée que certains de ces facteurs échappent à toute action thérapeutique ou préventive, tels les facteurs génétiques, ethniques ou familiaux (les femmes caucasiennes et asiatiques, petites et maigres, qui ont des antécédents familiaux maternels d'ostéoporose et des antécédents personnels de fractures périphériques), et les facteurs environnementaux, sur lesquels certains espoirs d'action préventive non pharmacologique peuvent encore être fondés. Ils sont nutritionnels (faible consommation de calcium), liés à l'activité physique (sédentarité), ou liés à certains modes de vie (tabagisme, consommation excessive d'alcool). Un important débat concerne actuellement l'influence respective des facteurs sur lesquels on pourrait agir préventivement et ceux sur lesquels la prévention ne peut rien (Pollitzer et Anderson 1989 ; Slemenda et coll., 1992 ; Johnston et Slemenda, 1991 ; Takeshita et coll., 1992 ; Kelly et coll., 1990).

Le facteur de risque majeur est lié au sexe féminin (ménopause). Il relève d'une thérapeutique (l'hormonothérapie substitutive). C'est actuellement le seul facteur pour lequel il existe une certitude d'amélioration.

La chute a plusieurs composantes interactives : l'activité, l'environnement et l'état de santé préexistant (Tableau 15.II). La majorité des chutes des personnes âgées surviennent durant leurs activités usuelles. L'environnement

Tableau 15-I – Les facteurs de risque de l'ostéoporose (d'après Kirkpatrick et coll. 1991 ; Levin, 1991 ; Notelovitz, 1993 ; Watts, 1994)

En phase d'acquisition osseuse	
constitutionnel	facteurs génétiques origine ethnique
mode de vie	basse consommation de calcium sédentarité
liée au sexe féminin	maladies intercurrentes troubles menstruels apparition tardive des premières règles oligo-hypoménorrhée aménorrhée induite par l'exercice physique
reproduction	grossesse/lactation ; nulliparité
En phase de perte osseuse (primaire ou idiopathique)	
l'âge	le vieillissement
constitutionnel	la race caucasienne et orientale peau claire antécédents familiaux d'ostéoporose syndrome de Turner phénotype : os fins et menus, maigreux
liée au sexe féminin	déficience oestrogénique (aménorrhée, anomalie du cycle ovarien) ménopause (précocité) ; antécédent d'ovarioectomie
liée au mode de vie	sédentarité, immobilisation, absence d'activité physique tabac
liée à la nutrition	basse consommation de calcium alimentaire déficit en vitamine D caféine ; alcoolisme protéines, fibres
antécédent de fracture	
liée à des pathologies	arthrose ; scoliose

Tableau 15-II – Les facteurs de risque des chutes (d’après Tinetti et Speechley, 1989)

Facteurs de risque chroniques (physiopathologiques)	
Perturbation de l'équilibre	vision fonction vestibulaire système proprioceptif
Perturbation fonctionnelle du processus central	
Désordre de la perfusion vasculaire	
Maladies dégénératives	pyramidale extra-pyramidale cérébelleuse musculaire
Facteurs de risque à court terme	
Maladies aiguës	la chute est un signe d'appel de nombreuses maladies ; la chute est une complication ou exacerbation de maladies chroniques ; hypotension orthostatique
Effets des médicaments	qui modifient l'attention qui modifient la vitesse de transmission dans le système nerveux central diurétiques sédatifs (benzodiazepines, phénotiazines, antidépresseurs) antiarythmiques anticonvulsivants
Effets de l'alcool	
Liés à l'activité	
Liés à l'environnement	
Facteurs sociaux et comportementaux	

contribue à la plupart des chutes. Mais il n'est pas un danger en soi, car le danger est fondé sur une relation réciproque entre le sujet et son environnement.

La familiarité et l'usage fréquent d'un environnement en diminue le risque. Mais, la dangerosité d'un environnement, même familial, augmente avec l'âge, le déclin de la santé et l'infirmité. Le lien le plus étroit qui lie un sujet à son environnement est le contact pied-sol (chaussures inappropriées, sol irrégulier, instable ou glissant), auquel il faut associer le niveau d'éclairage. La diminution de l'acuité visuelle et le rétrécissement du champ visuel sont également un risque important. La consommation de médicaments multiples et variés est aussi une source de chute ; il est néanmoins prudent de déterminer si la chute est provoquée par le médicament utilisé ou par la maladie qui est traitée ? En effet, la chute est un signe clinique de nom-

breuses maladies chroniques ou aiguës. Enfin, le statut mental et émotionnel pourrait influencer la mobilité, soit directement sur la conscience et le désir de se mouvoir, soit indirectement par les limitations de la mobilité qui en résultent et qui sont très prédictives des chutes. Cette hypothèse est illustrée par la peur de tomber exprimée par les sujets qui ont déjà fait une chute, et qui, de ce fait, limitent leurs activités quotidiennes.

Mesures préventives

Activité physique

Le problème n'est plus de démontrer les bienfaits généraux de l'activité physique (Tableau 15.III). Il ressort de ce tableau le puissant sentiment que l'activité physique est bonne pour la santé. Il y a cependant deux grands types d'activité physique : l'aérobic, bon pour le cœur et l'activité en charge, bonne pour l'os.

Or, si l'on en juge par les nombreuses compilations bibliographiques concernant les effets de l'activité physique sur l'os, les conclusions ne sont pas unanimes (Forwood et Burr, 1993). A vrai dire, toutes les preuves et contre-preuves n'ont pas la même acuité. Il convient de distinguer les effets de l'activité actuelle et passée. La démonstration de l'effet de l'activité physique pratiquée actuellement relève de procédures expérimentales. Elles se sont avérées positives. La démonstration de l'effet des activités physiques pratiquées dans le passé repose sur des témoignages oraux rétrospectifs, sur les souvenirs fragiles et fluctuants des sujets âgés (Cummins et Klineberg, 1994). Même lorsque le lien entre l'activité et l'os est positif, l'antériorité demeure impossible à établir : la solidité de l'os est-elle consécutive à une activité intense, ou est-ce un état de santé vigoureux – dont la solidité de l'os est un témoin – qui incite à une activité intense ?

Quand bien même la pratique assidue d'une activité physique consoliderait l'os, la question dose-effet demeure irrésolue. Quelle est la durée et la fréquence efficace de l'activité? Quel est le seuil minimal nécessaire pour démontrer un bénéfice? Quels sont les niveaux d'activités qui sont à la fois souhaitables et accessibles? Comment les atteindre aux différents âges?

Tableau 15-III – Liens entre améliorations physiologiques attribuables aux exercices et effets favorables sur l'histoire naturelle des maladies et états dégénératifs (d'après Fentem, 1992)

Effets physiologiques	Effets préventifs
	Cardiaque
Performance cardiaque / travail myocardique Régulation de la pression artérielle	<ul style="list-style-type: none"> • atténue les effets de l'âge et des maladies chroniques (maladies cardio-vasculaires incluses) • réduit la pression dans les hypertensions artérielles modérées, atténue l'augmentation de la pression artérielle liée à l'âge
Réponse cardiaque sympathico-adrénergique aux exercices brusques Stabilité électrique du muscle cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • réduit le risque d'arythmie cardiaque et l'éventualité de mort soudaine
	Muscle squelettique
Aptitude métabolique des nutriments sanguins à participer aux propriétés contractiles	<ul style="list-style-type: none"> • atténue les effets de l'âge et des maladies chroniques, accroît les capacités aux exercices et l'endurance, réduit la fatigue
Force	<ul style="list-style-type: none"> • réduit le risque de lésions, atténue les effets des maladies musculaires
	Tendon et tissu conjonctif
Force Fonction de soutien ; augmentation de la stabilité des articulations	<ul style="list-style-type: none"> • réduit le risque de lésions, atténue les effets des maladies musculaires

Maintient la masse osseuse
et adapte les structures osseuses aux charges

« Lubrification »
Étendue des mouvements
Maintien de la flexibilité

Contrôle du poids et maintien de la balance énergétique
Tolérance aux hydrates de carbone
Métabolisme des lipides et lipoprotéines
Diminution de l'hyperviscosité sanguine et de l'agrégation plaquettaire

Humeur
Estime de soi
Développement psychomoteur
Mémoire
Réduction du stress

Squelette

- prévient l'ostéoporose et la survenue des fractures

Articulation

- évite la limitation des mouvements
- limite les effets de l'arthrose

Métaboliques

- prévient l'obésité consécutive aux maladies ou à une prise excessive de poids
- améliore la tolérance aux hydrates de carbone
- prévient les coronaropathies
- s'oppose aux facteurs précipitant une «attaque cardiaque»

Psychologique

- réduit les états modérés d'anxiété et de dépression
- influence favorable sur l'humeur
- contribue à la qualité des soins dans les handicaps mentaux
- améliore les capacités mnémoniques des sujets âgés
- améliore les états liés au stress

Les conclusions des recherches expérimentales sur l'homme ou l'animal pourraient être concentrées en cinq principes, énoncés par Drinkwater (1994). Ils sont l'assise de toute action préventive par l'activité physique.

- Le principe de la spécificité : l'effet principal de la contrainte mécanique est localisé au site sur lequel il s'applique (Lanyon 1992, Gauthier et coll., 1992).
- Le principe de la surcharge : c'est l'intensité, plutôt que la fréquence ou la durée de l'activité de charge, qui détermine l'augmentation de la masse osseuse.
- Le principe de la réversibilité : l'os retourne à son niveau antérieur lorsque le stimulus mécanique est arrêté (Dalsky et coll., 1988).
- Le principe du rendement décroissant : avec le temps, le bénéfice de l'activité physique converge vers un plateau dont, néanmoins, le seuil n'a pas été déterminé (Vico et coll., 1993).
- Le principe de la valeur initiale : l'augmentation de densité de masse osseuse attribuable à l'activité physique est plus importante chez les sujets qui ont une valeur initiale basse.

On pourrait adjoindre un sixième principe : le développement de l'activité physique est à la fois une source de santé et de chute. La prévention se trouve alors placée dans cette situation conflictuelle de minimiser les risques de chutes sans compromettre la mobilité et l'indépendance fonctionnelle. C'est l'apparent paradoxe de l'activité physique qui, pour prévenir les chutes futures, expose les sujets à des risques de chute immédiate. Ce paradoxe est cependant l'essence même de ce processus physiologique de prévention.

Recommandations générales

La prévention de l'ostéoporose a plusieurs objectifs : l'acquisition d'un capital osseux maximal, la réduction de la perte osseuse ultérieure et la limitation des facteurs favorisant les chutes. Il conviendrait donc de considérer les effets de l'exercice physique sur le pic de masse osseuse, sur la prévention de la perte osseuse, notamment liée à la ménopause, enfin sur l'ostéoporose établie. Les tableaux 15.IV et 15.V présentent des recommandations générales, d'une part pour prévenir les fractures ostéoporotiques, d'autre part pour prévenir les chutes.

Les conseils de prévention ne manquent pas. Mais les facteurs de risque sont encore imparfaitement cernés, et ces conseils reposent sur des présomptions ou d'intimes convictions. Bien souvent, ils ne reposent sur aucune preuve d'efficacité établie par des procédures expérimentales. Celles-ci devraient être élaborées, si possible, sur les principes de base des essais thérapeutiques : groupe témoin et tirage au sort. Cependant, il s'agit là d'une démonstration idéalisée. On imagine le temps nécessaire pour démêler l'écheveau des liens de causalité et de covariation. Ajoutons que les effets antifractu-

Tableau 15-IV – Résumé des stratégies cliniques pour prévenir les fractures ostéoporotiques (d'après Cummings et coll., 1985)

Femmes en préménopause

- éviter le tabac et la consommation excessive d'alcool
- pratiquer des exercices physiques régulièrement (au moins 30 minutes 3 fois par semaine)
- avoir une consommation adéquate de calcium (1 g de calcium par jour)

Femmes en périménopause et début de postménopause

- éviter le tabac et la consommation excessive d'alcool
- pratiquer des exercices physiques régulièrement (au moins 30 minutes 3 fois par semaine)
- avoir une consommation adéquate de calcium (1,5 g de calcium par jour)
- les femmes de race blanche doivent envisager la prescription d'un traitement hormonal substitutif et en discuter avec leur médecin

Femmes en post-ménopause tardive

- éviter le tabac et la consommation excessive d'alcool et de médicaments sédatifs
- pratiquer des exercices physiques régulièrement
- avoir une consommation adéquate de calcium (1,5 g de calcium par jour)
- traiter les infirmités qui peuvent provoquer des chutes
- modifier tout ce qui peut provoquer des chutes au domicile

Tableau 15-V – Mesures préventives des chutes (d'après Tinetti et Speechley, 1989)

Identification des facteurs de risque et leur traitement, tout au moins chez les personnes les plus affaiblies, si ce n'est en examen de routine chez les patients et patientes de plus de 75 ans.

- mesure de la pression sanguine posturale
- test de l'acuité visuelle
- test de la force musculaire
- évaluation de l'équilibre et de la démarche
- évaluation du statut fonctionnel et mental

Bilan détaillé après toute chute

Programmes d'exercices pour les personnes à haut risque

Évaluation des risques de l'environnement

- identifier et supprimer les dangers potentiels (désordre, mauvais éclairage, tapis...)
- adapter l'environnement pour faciliter la mobilité et accroître la sécurité (des questionnaires d'évaluation ont été mis au point) (Gibson 1987)

Assistance médicale

- réduire la polymédication (le nombre de prescriptions et les doses absorbées)

Dispositifs protecteurs [port de coussinet sur les hanches (Lauritzen et Askegaard, 1992 ; Lauritzen et coll., 1993)]

Systèmes d'alarme en cas de chute

raires de certaines mesures préventives peuvent ne se manifester qu'une ou plusieurs dizaines d'années après leur mise en application.

Il semble important de replacer l'ostéoporose dans le parcours et la trajectoire de santé globale du sujet âgé, de cibler ainsi les actions de dépistage, de réaliser des actions interventionnelles globales qui devront utiliser de façon complémentaire, le maintien de l'activité physique, des conseils nutritionnels, la prévention des chutes ou la prise de thérapeutiques et d'adapter cette prise en charge aux spécificités de chaque grande catégorie de personnes âgées (fragiles, malades ou en bonne santé).

Malgré l'importance de l'ostéoporose et de ses conséquences sur la fragilité osseuse, il faut l'intégrer dans la globalité des problèmes de santé du sujet âgé (en n'oubliant pas les actions menées dans le cadre de la prévention et la prise en charge des maladies cancéreuses, cardio-vasculaires, maladie d'Alzheimer) afin de potentialiser les attitudes de dépistage et d'intervention sans risquer de pénaliser la qualité de vie de l'individu ni d'augmenter les coûts de la santé sans avoir pour autant un effet réel.

Nous savons que les personnes âgées qui ne sont pas capables de tenir sur une jambe au moins 5 secondes présentent un risque de chute grave (c'est-à-dire ayant nécessité un recours au système de soins) multiplié par 3 (Vellas et coll., 1995). Ces sujets ont plus de difficultés à se protéger avec les bras et tombent plus souvent sur la hanche, ce qui aggrave considérablement le risque de fractures, notamment chez les personnes ostéoporotiques : d'où l'intérêt peut-être de cibler les actions de dépistage et de traitement de l'ostéoporose chez ces personnes âgées à risque de chutes.

Plutôt que de parler uniquement de traitement de l'ostéoporose, il convient de parler d'attitudes interventionnelles. Ces attitudes interventionnelles devront laisser une part importante au maintien de l'activité physique et à la nutrition (Province et coll., 1995 ; Meredith, 1993). De telles attitudes, maintien de l'activité physique et apports alimentaires suffisants en calcium, pourront être conseillées aux personnes âgées, notamment celles en bonne santé et vivant à domicile.

L'exercice physique peut jouer un rôle à la fois dans la prévention de l'ostéoporose et dans la prévention des chutes, par le maintien de la masse musculaire et le travail de l'équilibre, principale cause de chutes chez la personne âgée. Il devra être proposé le plus largement possible. A un âge avancé bien que l'exercice physique apporte des bénéfices importants, on parlera plutôt de maintien des capacités physiques. En effet, quand une personne âgée cesse d'utiliser une de ses fonctions, elle la perd. Ainsi il est indispensable par exemple de refaire marcher une personne âgée après une chute pour maintenir ainsi son autonomie.

De nombreuses enquêtes montrent que les personnes âgées ont bien souvent des apports calciques éloignés des apports actuellement conseillés (entre 800 et 1 200 mg). De même il semblerait que les apports protéiques

doivent être revus à la hausse c'est-à-dire aux alentours de 1 g/kg de poids au lieu de 0,8 g/kg de poids comme cela était auparavant conseillé (Delmi et coll., 1990). Des apports protéiques associés à la pratique d'exercice physique pourraient sans doute prévenir la sarcopénie ou fonte musculaire classiquement observée avec l'avance en âge.

La prévention des chutes devra être différente chez les personnes âgées en bonne santé, fragiles, malades ou enfin chez celles vieillissant avec succès (Vellas, Romero et coll., 1993 ; Dargent-Molina et Bréart, 1995). Il faudra amener ces dernières à prendre moins de risque alors qu'il faudra au contraire lutter contre l'inactivité chez les plus fragiles. De même un certain nombre de conseils devra être donné afin de limiter les facteurs de risque de chutes aussi bien au domicile du patient qu'à l'extérieur (à titre d'exemple, nos transports en commun sont particulièrement peu adaptés à une population vieillissante, qui doit souvent parcourir des centaines de mètres dans les aéroports ou les gares avant de rencontrer une rampe).

Les attitudes thérapeutiques proprement dites devront être ciblées chez les personnes âgées (plus de 70 ans, hommes ou femmes) fragiles (vivant à domicile ou en institution), chez lesquelles l'association calcium et vitamine D3 permettra de diminuer le risque de fracture. On considère en général comme personnes âgées fragiles, celles qui ont des déficits ou handicaps pouvant les fragiliser : baisse de la vue, troubles de la marche, troubles de l'humeur, altération modérée des fonctions cognitives, ou la présence de maladies chroniques retentissant sur leur niveau d'autonomie.

Il n'est pas certain qu'une prescription médicamenteuse soit utile chez les personnes âgées malades, c'est-à-dire trop sévèrement atteintes (grabataires, ou présentant une maladie cancéreuse ou démentielle évoluée). Cette précision est importante car le nombre de ces patients est élevé dans les institutions médicalisées pour personnes âgées, où il faudra éviter toute attitude systématique.

De plus, ces sujets sont souvent dénutris et bénéficieraient plus d'une renutrition globale. La pratique du MNA (*Mini Nutritional Assessment*) récemment validé chez plus de 700 personnes âgées vivant à la fois en France et aux États-Unis (Guigoz et coll., 1995) devrait permettre de différencier les patients présentant une véritable dénutrition protéino-énergétique (MNA < 17, qui nécessitent une renutrition globale) des patients à risque de malnutrition (MNA entre 17 et 23,5). Les sujets ayant un MNA supérieur à 23,5 peuvent être considérés comme ayant un statut nutritionnel satisfaisant. Dans ces deux dernières populations, le risque de carences en apports calciques et vitaminiques peut cependant persister notamment dans le groupe à risque (MNA entre 17 et 23,5).

Chez les personnes âgées en bon état de santé vivant à domicile de façon parfaitement autonome, des actions visant à améliorer les apports calciques alimentaires et à pratiquer la marche devraient permettre de limiter le nombre de fractures.

BIBLIOGRAPHIE

CUMMINGS RG, KLINEBERG RJ. A study of the reproducibility of long-term recall in the elderly. *Epidemiology* 1994, **5** : 116-119

CUMMINGS SR, NEVITT MC, HABER RJ. Prevention of osteoporosis and osteoporotic fractures. (Topics in Primary Care Medicine) *West J Med* 1985, **143** : 684-687

DARGENT-MOLINA P, BREART G. Epidémiologie des traumatismes liés aux chutes chez les personnes âgées. *Rev Epidem et Sante publique* 1995, **43** : 72-83

DALSKY G, STOCKE KS, ESHANI AA, SLATOPOLSKY E, LEE WC, BIRGE SJ. Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1988, **108** : 824-828

DELMI M, RAPIN CH, BENGOA JM. Dietary supplementation in elderly patients with fractured neck of the femur. *Lancet* 1990, **335** : 1013-1016

DRINKWATER BL. 1994 C.H.McCloy Research Lecture : Does physical activity play a role in preventing osteoporosis ? *Res Q Exerc Sport* 1994, **65** : 197-206

FENTEM PH. Exercise in prevention of disease. *Br Med Bull* 1992, **48** : 630-650

FORWOOD MR, BURR DB. Physical activity and bone mass : exercises in futility ? *Bone Miner* 1993, **21** : 89-112

GAUTHIER P, LAFLAMME L, DESHAIES P, PICARD D. The relationship of physical activity to bone mineral content in postmenopausal women. *Arch Gerontol Geriatr* 1992, suppl 3 : 173-184

GIBSON MJ. The prevention of falls in later life. *Dan Med Bull* 1987, **34** : 1-24

GUIGOZ Y, VELLAS BJ, GARRY PJ. Mini nutritional assessment : a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res in Gerontology* 1995, Supplement No 2 : 15-59 (Second Edition).

JOHNSTON CC, SLEMENDA CW. The relative importance of nutrition compared to the genetic factors in the development of bone mass. *Nutritional Aspects of Osteoporosis* 1991, **85** : 21-26

Journal of Gerontology. Special Issue on Sarcopenia (In Press, November 1995)

KELLY PJ, EISMAN JA, SAMBROOK PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1990, **1** : 56-60

KIRKPATRICK MK, EDWARDS MK, FINCH N. *Nurse Pract* 1991, **167** : 16-25

LANYON LE. Control of bone architecture by functional load bearing. *J Bone Miner Res* 1992, **7** : S369-S375

LAURITZEN JB, ASKEGAARD V. Protection against hip fractures by energy absorption. *Dan Med Bull* 1992, **39** : 91-93

- LAURITZEN JB, PETERSEN MM, LUND B. Effect of external hip protectors on hip fractures. *Lancet* 1993, **341** : 11-13
- LEVIN RM. The prevention of osteoporosis. *Hosp Pract* 1991, may 15 : 77-97
- MEREDITH CN. The role of exercise in preventing osteoporosis. *Facts and Research in Gerontology* 1993, **4** : 155-163
- NOTELOVITZ M. Osteoporosis : screening, prevention, and managment. *Fertil Steril* 1993, **59** : 707-725
- Nutritional Aspects of Osteoporosis 94*. Edited by P. Burckhardt, R. P. Heaney Ares-Serono Symposium, Rome, 1995.
- POLLITZER WS, ANDERSON JJB. Ethnic and genetic differences in bone mass : a review with a hereditary vs environmental perspective. *Am J Clin Nutr* 1989, **50** : 1244-1259
- PROVINCE MA, HADLEY EC, HORN BROOK MC et coll. The effect of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT trials. *JAMA* 1995, **17** : 1 341-47.
- SLEMENDA CW, CHRISTIAN JC, REED T, REISTER TK, WILLIAMS CJ, JOHNSTON CC. Long-term bone loss in men : effects of genetic and environmental factors. *Ann Inter Med* 1992, **117** : 286-291
- TAKESHITA T, YAMAGATA Z, IJIMA S, NAKAMURA T, OUCHI Y, ORIMO H, ASAKA A. Genetic and environmental factors of bone mineral density indicated in Japanese twins. *Gerontology* 1992, **38** : 43-49
- TINETTI ME, SPEECHLEY M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 1989, **320** : 1055-1059
- VELLAS BJ, BAUMGARTNER RN, ROMERO LJ et coll. Incidence and consequences of falls in free living healthy elderly persons. *Facts Res in Gerontology* 1993, **4** : 217-228
- VELLAS BJ, FAISANT C, LAUQUE S et coll. Étude I.C.A.R.E : Investigation sur la chute accidentelle : recherche épidémiologique. *L'Année Gériatologique* 1995, **9** : 423-437
- VELLAS BJ, BAUMGARTNER R, GARRY PJ. American Society for Epidemiological Research Snowboard, July 1995 (Abstract in the *American Journal of Epidemiology*, August 1995)
- VICO L, BOURRIN S, CHATARD JC, PALLE S, VERY JM, LACOUR JR, ALEXANDRE C. Possible nonlinear effects of exercise on bone in male subjects over age 60 years. *Anat Rec* 1993, **235** : 206-214
- WATTS NB. Osteoporosis. Methods to prevent fractures in patients at high risk. *Postgrad Med* 1994, **95** : 73-88

Synthèse

L'ostéoporose est une affection caractérisée par une fragilité osseuse. Elle constitue un problème de santé publique important lié aux fractures qui viennent la compliquer. La fracture de l'extrémité supérieure du fémur, qui entraîne souvent une entrée en dépendance, et la fracture vertébrale altèrent sensiblement la qualité de vie.

Sur la base des données épidémiologiques disponibles, il apparaît que l'ostéoporose touche environ 30 à 40 % des femmes ménopausées (soit au moins 3 millions de Françaises en 1995) et qu'après 75 ans, plus de la moitié de la population féminine en est atteinte. Même si elle reste une pathologie à dominante féminine, elle touche également les hommes au-delà de 75 ans. Cependant, les données cliniques et épidémiologiques font encore défaut sur ce point.

Indépendamment de l'allongement de l'espérance de vie, on observe une augmentation régulière de l'incidence de l'ostéoporose, dans les pays industrialisés. A partir des projections démographiques, on peut estimer que le nombre de personnes victimes d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur passera, en France, d'environ 50 000 par an actuellement (pour 9,6 millions de femmes de plus de 50 ans) à plus de 100 000 en 2050 (pour 16,6 millions de femmes de plus de 50 ans).

Cette évolution devrait toucher l'ensemble des pays et des régions développés. L'épidémiologie des fractures ostéoporotiques montre, en effet, qu'il existe, pour l'Europe, un double gradient des fractures, nord-sud et est-ouest : elles sont plus fréquentes en Europe du nord que dans les pays méditerranéens et, pour une région donnée, plus nombreuses dans les zones continentales que dans les zones océaniques. De ce point de vue, la France se retrouve dans une position moyenne par rapport aux extrêmes que constituent les pays scandinaves d'un côté, et des pays comme le Portugal et la Grèce de l'autre.

L'ostéoporose, pathologie étroitement liée au cycle de vie du squelette

En tant que pathologie dégénérative du tissu osseux, l'ostéoporose a partie liée avec le cycle de vie du squelette. Loin d'être figé, le squelette est en effet une structure en perpétuelle évolution, marquée par un processus dynamique de renouvellement permanent des tissus qui le constituent. Ce processus est couramment désigné sous le terme de remodelage osseux.

La résultante entre les quantités d'os formé et d'os résorbé constitue la balance osseuse, qui détermine, à son tour, les trois périodes du cycle de vie de l'os.

La période d'acquisition du capital osseux est caractérisée par une augmentation rapide de la masse osseuse. Elle correspond, chez la femme comme chez l'homme, à la période s'étendant de la naissance au seuil de la maturité (0 à 30 ans environ). Il faut noter que la période de croissance pré-pubertaire est, en moyenne, de deux ans plus longue chez le garçon que chez la fille, de sorte que, à l'âge adulte, le pic de masse osseuse est plus élevé chez l'homme que chez la femme.

La période de stabilisation du capital osseux correspond à la période de la maturité, jusqu'à la survenue de la ménopause chez la femme.

La période suivant la ménopause chez la femme, et après 70 ans environ chez l'homme, est marquée par une perte osseuse significative tant au niveau de l'os cortical (diaphyse des os longs et enveloppe osseuse de tous les os) qu'au niveau de l'os trabéculaire (métaphyse des os longs et corps vertébraux). Cette perte osseuse conduit à la diminution de la densité osseuse, à l'augmentation de la porosité de l'os cortical ainsi qu'à la disparition des travées osseuses horizontales, aboutissant à la déstabilisation des travées osseuses verticales, à l'amincissement de ces travées et à la perforation osseuse. L'ostéoporose qui en résulte s'accompagne non seulement d'une diminution de la masse osseuse mais aussi de modifications de la micro-architecture osseuse, pouvant conduire à la fracture.

En résumé, l'ostéoporose est une pathologie étroitement liée au cycle de vie de l'os. Pour reprendre la définition agréée par l'OMS en 1992, « L'ostéoporose est une maladie caractérisée par une faible masse osseuse et la détérioration micro-architecturale du tissu osseux, une fragilité osseuse et, par suite, une augmentation du risque de fracture. »

La balance osseuse, un processus complexe régulé par un très grand nombre de facteurs

Le renouvellement de l'os, ou remodelage osseux, est sous la dépendance de deux types de cellules, les ostéoblastes et les ostéoclastes, responsables respectivement de la synthèse et de la dégradation de la matrice osseuse. Au niveau de chaque unité de remodelage, deux étapes caractérisent ce processus : la résorption osseuse par les ostéoclastes crée des lacunes au niveau de la matrice osseuse que la formation osseuse assurée par les ostéoblastes vient combler. La phase de résorption osseuse dure une à deux semaines, la phase de formation environ trois mois.

Le principal déterminant du rythme de renouvellement osseux est la fréquence d'activation des sites de remodelage. Cette activation dépend de la différenciation des ostéoclastes responsables de la dégradation des unités de formation et du relargage subséquent des facteurs de croissance stockés dans la matrice osseuse. La plupart des facteurs de croissance et des cytokines activent la différenciation des ostéoclastes : ils stimulent donc la résorption osseuse. La mise au point récente de techniques d'isolement des ostéoclastes permet d'approfondir les mécanismes biologiques de la fonction de résorption osseuse et ainsi d'identifier des cibles pharmacologiques potentielles pour des inhibiteurs sélectifs de la résorption.

La fonction essentielle des ostéoblastes est de synthétiser et de minéraliser la matrice osseuse. Ils jouent un rôle important dans le contrôle du remodelage osseux par leur capacité à synthétiser de nombreux facteurs de croissance et en tant que cibles cellulaires des hormones contrôlant la différenciation ostéoclastique.

La synthèse de certains facteurs de croissance (*Transforming growth factor* TGF β , *Insulin growth factors* IGF-I) est modulée par les œstrogènes et diminuerait donc au cours du vieillissement. L'administration de ces facteurs de croissance pourrait constituer une perspective thérapeutique.

La calcitonine et les hormones calciotropes comme la parathormone et la vitamine D activent la formation osseuse en augmentant la différenciation des ostéoblastes ou en inhibant l'action des ostéoclastes. En se fixant sur des récepteurs spécifiques présents sur les ostéoblastes (Vitamin D Receptors ou VDR), le métabolite actif de la vitamine D (calcitriol) stimule la synthèse d'ostéocalcine, marqueur de l'ostéoformation. Cependant, le calcitriol pourrait à long terme inhiber les stades finaux de l'ostéoformation. Enfin, les hormones calciotropes ont un rôle important dans le remodelage osseux par le maintien de l'homéostasie du calcium et par leur action modulatrice de la synthèse des facteurs de croissance qui agissent sur les cellules osseuses.

La découverte des récepteurs œstrogéniques dans le tissu osseux a permis de mieux comprendre les mécanismes de protection et de régénération de

l'os par les œstrogènes. En bloquant la différenciation des ostéoclastes via leur action inhibitrice sur les cytokines, les œstrogènes maintiennent un équilibre entre formation et destruction de l'os. Au moment de la ménopause, la carence œstrogénique favorise la sécrétion des cytokines par les ostéoblastes, augmentant ainsi la différenciation des ostéoclastes. Le rôle des cytokines, en particulier de l'interleukine 6, est actuellement très étudié dans une perspective de développement de nouvelles thérapeutiques fondées sur des inhibiteurs de cytokines.

Des récepteurs à la progestérone ont été mis en évidence sur les ostéoblastes et les ostéoclastes, mais le rôle des progestatifs dans la formation et la résorption osseuse demeure incertain. Quant aux androgènes, leur fonction dans la régulation de l'activité des cellules osseuses est encore peu connue. Certains auteurs mentionnent l'hypogonadisme comme cause importante d'ostéoporose secondaire.

En résumé, l'équilibre entre résorption et construction osseuse est régulé par les cellules osseuses elles-mêmes, des hormones circulantes, des facteurs de croissance locaux, des cytokines et des molécules supports de la matrice.

Les méthodes physiques et biochimiques de mesure de l'ostéoporose

Dans l'état actuel des connaissances, la meilleure façon d'apprécier la fragilité osseuse est d'effectuer une mesure de la densité minérale osseuse (DMO), dont la diminution est fortement associée à la survenue de fracture d'après les études épidémiologiques.

La quantification du risque de fracture peut se faire par référence aux valeurs observées dans des populations de même âge : c'est la mesure du Z score, ou différence entre la valeur de DMO mesurée et la valeur moyenne théorique ajustée en fonction de l'âge et du sexe. Cette différence s'exprime en fractions d'écart-type. La quantification du risque de fracture peut également s'effectuer par référence aux valeurs de l'adulte jeune : c'est le T score, correspondant à la différence entre la valeur mesurée et la moyenne de la masse osseuse des femmes jeunes ne présentant pas de signes d'ostéoporose (pic de masse osseuse). Le T score est lui aussi exprimé en fractions d'écart-type, mais est indépendant de l'âge. Cette seconde méthode de quantification paraît préférable, puisque le risque de fracture est directement lié à la valeur de la masse osseuse elle-même. Ce lien est continu et exponentiel, donc toute définition de seuil ne peut qu'être arbitraire, même si elle est intéressante du point de vue de la décision clinique.

L'ostéoporose est définie comme une réduction de la masse osseuse d'au moins 2,5 écart-type par rapport au pic de masse osseuse, c'est-à-dire un T score inférieur ou égal à - 2,5. Lorsque la diminution de masse osseuse s'accompagne de fractures, l'ostéoporose est dite sévère ou compliquée. D'autres seuils peuvent être définis en fonction des actions préventives ou thérapeutiques entreprises, de l'âge des sujets ou des facteurs de risque associés.

A l'heure actuelle, l'absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DXA) est sans conteste la technique d'ostéodensitométrie la plus fiable. Les études épidémiologiques transversales montrent que la mesure de la masse osseuse en un site chez un individu donné ne permet pas de prédire avec certitude quelle sera la masse osseuse dans un autre site. Différentes études longitudinales prouvent cependant que le risque de fractures des vertèbres, de l'avant-bras ou de l'extrémité supérieure du fémur s'accroît d'un facteur 1,5 à 3 chez les femmes dont la masse osseuse mesurée à l'avant-bras, au calcaneum, à la colonne lombaire ou à la hanche est faible.

Les résultats récents concernant les mesures par ultrasons laissent penser que cette autre technique pourrait constituer, dans l'avenir, un excellent outil de dépistage ou de diagnostic. En effet, chez les femmes âgées, la mesure du BUA (*Broad band Ultrasound Attenuation*) semble avoir une valeur prédictive sur la fracture de l'extrémité supérieure du fémur aussi importante que celle de la DMO du col fémoral mesurée par absorptiométrie.

Un autre mode d'évaluation de la perte osseuse consiste en un dosage sérique et/ou urinaire de marqueurs osseux de la formation osseuse (ostéocalcine sérique, propeptides sériques d'extension du collagène I) et de la résorption osseuse (rapport entre la calciurie et la créatinurie, hydroxyprolinurie, phosphatase acide sérique résistante à l'acide tartrique, glycosides d'hydroxyllysine urinaires, pyridinoline urinaire libre formant des ponts avec les molécules de collagène, *pyridinium crosslinks* ou *crosslaps*). Les dosages de ces marqueurs reflètent le turnover osseux du squelette dans sa totalité, mais ne permettent pas de faire la distinction entre os cortical et os trabéculaire. Chacun de ces dosages traduisant une étape particulière du métabolisme, le dosage simultané de plusieurs d'entre eux s'avère plus efficace que le dosage d'un seul marqueur. Si, jusqu'à présent, seul le taux d'ostéocalcine non carboxylée était considéré comme prédictif du risque de fracture de l'extrémité supérieure du fémur, une étude française très récente montre que les taux de pyridinoline libre et de *crosslaps* s'avèrent également prédictifs de ce risque, démontrant le rôle de la résorption dans la fragilité osseuse.

En résumé, l'évaluation de la perte osseuse se fait le plus couramment par DXA. D'autres techniques, ultrasons et marqueurs biochimiques du remodelage osseux, sont en cours d'évaluation.

Une incidence croissante de l'ostéoporose et des coûts de prise en charge sans doute sous-estimés

L'épidémiologie descriptive de l'ostéoporose repose sur son expression clinique la plus évidente : la fracture. Cependant, l'étude épidémiologique des fractures n'est pas l'exact reflet des effets de l'ostéoporose parce qu'une fracture résulte de la conjonction d'un traumatisme et d'une fragilité osseuse. La responsabilité de l'ostéoporose dans le processus fracturaire est donc probabiliste.

En ce qui concerne la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, trois faits universels caractérisent son incidence : elle augmente de façon exponentielle avec l'âge ; elle domine chez les femmes ; la race blanche est considérablement plus exposée que les races jaune et noire. Une compilation d'enquêtes françaises montre que pour une population âgée de plus de 20 ans, l'incidence annuelle pour 100 000 personnes est de 170 fractures pour les femmes et 62 pour les hommes (sex ratio de 2,8). Quatre-vingt-sept pour cent des femmes et 67 % des hommes avaient plus de 70 ans lors de la fracture. Chez les femmes, dont l'espérance de vie est de 80 ans, le risque d'avoir subi une fracture antérieurement à cet âge est de 5 %. Chez les hommes, dont l'espérance de vie est de 75 ans, ce risque est de 2 %. De nombreuses études d'épidémiologie descriptive ont montré que l'incidence des fractures de l'extrémité supérieure du fémur, actuellement estimée à 50 000 cas annuels, augmente depuis une cinquantaine d'années.

L'ostéoporose est également responsable de fractures et de tassements vertébraux qui peuvent être à l'origine de douleurs rachidiennes, de déformations (cyphose dorsale, réduction de la taille) et d'infirmités. La perte de la qualité de vie liée à la douleur et au handicap peut imposer une hospitalisation. Aucune donnée n'est actuellement disponible en France, ni sur l'incidence des fractures vertébrales ayant entraîné une hospitalisation, ni sur la prévalence des fractures radiologiques ; le nombre de nouveaux cas annuels est estimé approximativement entre 40 000 et 65 000. Les taux d'incidence annuelle des fractures vertébrales hospitalisées établis d'après le fichier *Medicare* aux Etats-Unis sont de 171 hospitalisations pour 100 000 femmes blanches et 37 pour les femmes noires, 99 pour 100 000 hommes blancs et 25 pour les hommes noirs. Les taux annuels d'incidence des fractures vertébrales diagnostiquées par les radiologues et ajustés sur la distribution des âges de la population des Etats-Unis en 1990 étaient quant à eux de 145 et 73 pour 100 000 femmes et hommes, respectivement.

L'incidence des fractures du poignet évolue peu jusqu'à l'âge de 50 ans, croît fortement entre 50 et 60 ans puis se stabilise à des taux élevés au-delà. Une estimation situe à 35 000 chaque année le nombre de nouveaux cas de fractures du poignet chez les femmes de plus de 50 ans.

Le coût médical direct moyen d'une fracture de l'extrémité supérieure du fémur (actes de chirurgie et rééducation fonctionnelle) est évalué selon les études françaises récentes entre 39 500 francs en court séjour et 72 000 francs en moyen séjour. Au total, le coût médical des fractures de l'extrémité supérieure du fémur et du poignet a été estimé pour la France à 3,73 milliards de francs en 1985. On peut penser que ce coût dépasse 4 milliards de francs aujourd'hui. A ce coût médical direct s'ajoute des coûts économiques et sociaux indirects (perte de production pour les personnes en activité, atteinte de la qualité de vie et perte de rôles sociaux et familiaux qui sont rarement évalués dans les études disponibles). Une étude conduite en région Aquitaine chiffre le coût indirect des fractures ostéoporotiques chez les personnes âgées à 1 milliard de francs pour 1989.

Bien que la littérature disponible soit assez peu documentée sur les coûts sociaux indirects des fractures ostéoporotiques, les données accessibles mettent en évidence l'évolution particulièrement péjorative de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur : plus de 20 % des sujets meurent de complications dans l'année, 50 % gardent un handicap chronique et parmi ceux-ci, 10 à 20 %, sans espoir de reconquête de leur autonomie, devront être placés en institution. La fracture de l'extrémité supérieure du fémur s'affirme ainsi comme une des causes majeures d'entrée en dépendance des personnes âgées.

En résumé, l'ostéoporose, qui se manifeste par différents types de fractures (extrémité supérieure du fémur, vertèbres, poignet), prend de l'importance indépendamment du vieillissement des populations. La fracture de l'extrémité supérieure du fémur, la seule dont l'incidence soit bien évaluée en France, représente un coût médical et social important.

Des facteurs de risque dépendant de la période de vie

L'acquisition du capital osseux dépend fortement de facteurs génétiques, ethniques ou familiaux. Ainsi, en génétique des populations, la densité osseuse la plus élevée et le *turnover* osseux le plus bas sont relevés dans la race noire. Cette différence, très élevée, persiste dans les pays tels que les États-Unis ou l'Afrique du Sud, où Blancs et Noirs cohabitent. La densité osseuse des sujets asiatiques se situe dans une position intermédiaire. Des études comparant la masse osseuse de paires de jumeaux homozygotes ou dizygotes montrent que 80 à 90 % de la variabilité du pic de masse osseuse est due à des facteurs génétiques. Entre parents et enfants, cette proportion se situerait à environ 50 %. La masse osseuse des femmes dont les mères présentent une ostéoporose post-ménopausique est de 5 à 7 % plus faible que celle des femmes dont les mères n'ont pas d'ostéoporose post-ménopausique. Deux autres constats indiquent l'influence d'un détermi-

nisme génétique sur l'architecture osseuse : plus le col du fémur est long, plus le risque de fracture s'accroît et plus l'os est large, plus sa résistance mécanique est grande. La prédisposition aux fractures dépend donc de la morphologie du col du fémur, mais également de la répartition de la masse grasse du corps entier, toutes deux régulées génétiquement. Par ailleurs, les concentrations circulantes des deux marqueurs de la formation osseuse, l'ostéocalcine et le propeptide d'extension du collagène de type I, s'avèrent génétiquement déterminées. En revanche, un déterminisme génétique de la résorption osseuse n'a pas été mis en évidence. Certaines études ont montré l'existence d'un polymorphisme du gène du récepteur du calcitriol (VDR), mais les résultats restent très discordants entre les populations étudiées. Même si le gène du VDR intervient dans le déterminisme génétique de l'ostéoporose, il n'en reste pas moins que celle-ci est très probablement une maladie polygénique et que, dans un futur proche, d'autres gènes impliqués dans sa genèse seront identifiés. Malgré ce déterminisme génétique majeur, des facteurs nutritionnels, en particulier une carence avérée de l'alimentation en calcium, peuvent contrecarrer l'acquisition « normale » du capital osseux. Dans un autre ordre d'idées, il a été montré qu'une activité physique intense, en particulier chez la jeune fille (sport de compétition, danse professionnelle...), peut conduire à une diminution du capital osseux par retard de l'apparition des premières règles.

Après que la masse osseuse ait atteint son pic maximum (vers l'âge de 20 à 30 ans, suivant les sites), des facteurs de risque spécifiques sont susceptibles d'augmenter momentanément la perte osseuse. Par exemple, pendant la grossesse puis l'allaitement, le calcium maternel est mobilisé pour la croissance du squelette foetal. Cependant, même si les quantités de calcium absorbées quotidiennement par les femmes enceintes varient considérablement, notamment d'un pays à l'autre, une diminution de la masse osseuse pendant la grossesse ou à la suite de l'allaitement reste un phénomène rare.

Un certain nombre de facteurs liés aux comportements alimentaires et aux modes de vie pourraient également influencer la perte de masse osseuse à cette phase de la vie adulte. Quelques travaux ont signalé que la consommation excessive de café pourrait être un facteur de risque d'ostéoporose, la caféine agissant sur l'os cortical plus que sur l'os trabéculaire. D'autres études portant sur l'effet de l'alcool ont montré une diminution de la masse osseuse liée à la durée de l'intoxication. Il est cependant décrit qu'à faible dose l'alcool augmenterait la sécrétion d'oestrogènes. Les mécanismes de son action sur l'os demeurent mal connus et le seuil de toxicité reste encore à définir. Des études récentes tendent à montrer que le tabac entraîne une accélération de la perte osseuse, cependant peu sensible chez le sujet jeune. Il aurait un effet négatif sur la synthèse du collagène et sur la prolifération ostéoblastique, et induirait par ailleurs une diminution de

la production des œstrogènes. D'autre part, certaines pathologies (endocriniennes, digestives, rhumatologiques...) et certains médicaments (par exemple les corticoïdes) exposent à une accélération de la perte osseuse.

Après la ménopause, la perte osseuse s'accroît de façon importante en raison de la diminution puis de la suppression de la sécrétion œstrogénique. En post-ménopause immédiate, les femmes perdent 5 à 15 % de leur masse osseuse en 5 ans.

A distance de la ménopause, la perte osseuse et les risques de fracture sont placés sous l'influence de plus en plus forte de facteurs nutritionnels et environnementaux. Plusieurs enquêtes indiquent qu'environ 1/3 des sujets de plus de 65 ans font au moins une chute par an. Cependant, seulement 5 % des chutes entraînent une fracture, 20 % d'entre elles concernant l'extrémité supérieure du fémur. L'étude EPIDOS et des travaux antérieurs ont mis en évidence les liens existant entre la chute et certains facteurs de risque : diminution des capacités fonctionnelles (troubles neuromusculaires, baisse de l'acuité visuelle...), diverses pathologies, polymédication et ou prescription de psychotropes et de médicaments à visée cardiovasculaire. L'épaisseur des tissus mous joue quant à elle un rôle important comme facteur amortisseur de la chute. L'immobilité favorise la perte minérale osseuse chez la personne âgée. Des études longitudinales (concernant souvent des effectifs réduits) montrent que le gain de masse osseuse dû à l'exercice physique est minime et transitoire mais contribue néanmoins au maintien d'un bon état général. Chez la personne âgée, les facteurs nutritionnels ont un impact sur l'accélération de la perte osseuse et par conséquent sur les fractures, qu'elles soient spontanées ou dues à une chute. Le facteur nutritionnel le plus important est sans conteste le calcium. La prévalence de la carence en vitamine D est élevée chez les personnes âgées, principalement en raison d'une insuffisance d'exposition au soleil. Après la fracture de l'extrémité supérieure du fémur, un mauvais état nutritionnel contribue également à augmenter la morbidité et la mortalité.

En résumé, si l'on constate que les facteurs génétiques prédominent pour l'acquisition du pic de masse osseuse, on n'a pas pour le moment mis en évidence de facteurs génétiques responsables de la perte osseuse. La carence œstrogénique demeure le facteur de risque essentiel de cette perte, facteurs nutritionnels et environnementaux se surajoutant et devenant décisifs dans la survenue de fractures chez la personne âgée.

Un traitement préventif de l'ostéoporose et des traitements de l'ostéoporose préventifs des fractures

A l'heure actuelle, le seul traitement réellement préventif de l'ostéoporose est le traitement hormonal substitutif (THS), basé sur l'administration

d'œstrogènes. Les œstrogènes ont une action directe sur le turnover osseux, mise en évidence par la détection de récepteurs spécifiques aux œstrogènes sur les ostéoblastes. Une des actions essentielles des œstrogènes semble être l'inhibition au niveau des cellules osseuses, de la synthèse de facteurs de croissance et cytokines impliqués dans la résorption osseuse. Différents types d'œstrogènes sont aujourd'hui disponibles, dont la posologie et le mode d'administration sont parfaitement définis. L'efficacité du THS sur la prévention de l'ostéoporose a été prouvée par de nombreuses études portant sur de grands effectifs. La grande majorité des études n'indiquent pas d'augmentation du risque de cancer du sein, même après dix ans de traitement. Quelques-unes signalent un risque relatif égal au maximum à 1,3. De plus, un arrêt du traitement pendant deux ans pourrait contribuer à minimiser le risque éventuel. Le risque de cancer de l'endomètre associé au traitement œstrogénique est aujourd'hui négligeable, du fait de son association à des progestatifs. Ces derniers semblent de plus avoir un effet anti-résorptif et pourraient donc agir en synergie avec les œstrogènes. D'une façon générale, la balance bénéfice-risque du THS apparaît positive puisque, au-delà de la prévention de l'ostéoporose et de la diminution des symptômes climactériques, le bénéfice pourrait s'exercer également au niveau cardiovasculaire. Le THS reste efficace, même administré à distance de la ménopause. Des travaux sont actuellement menés sur la recherche de nouvelles molécules « anti-œstrogènes » à effet agoniste partiel (tamoxifène, raloxifène), présentant des propriétés protectrices de l'os et antiprolifératives sur le tractus génital.

Parce qu'il augmente le capital osseux, l'apport en calcium pendant l'enfance et l'adolescence pourrait constituer un traitement préventif de l'ostéoporose. Toutefois, aucune étude longitudinale n'a encore démontré l'efficacité à long terme d'une telle supplémentation. Quelques études menées chez la femme ménopausée suggèrent que le calcium pourrait avoir un effet thérapeutique se traduisant par une diminution de la prévalence des fractures vertébrales et de l'extrémité supérieure du fémur. Une étude récente a montré que l'association calcium-vitamine D réduit de manière significative la fréquence des fractures fémorales, dans les populations âgées carencées.

Les autres traitements de l'ostéoporose préventifs des fractures sont principalement la calcitonine, la parathormone et les bisphosphonates. La calcitonine entraîne un léger accroissement du contenu minéral osseux chez la femme en post-ménopause et possède parallèlement un effet analgésique. Le développement d'une résistance à la calcitonine a conduit à généraliser le recours à des traitements intermittents. Les effets secondaires de la calcitonine sont atténués quand elle est administrée sous forme de spray nasal. La parathormone stimule de façon indirecte l'ostéoformation. En administration continue, elle possède un effet délétère proche de celui observé lors d'une hyperparathyroïdie, et doit donc être administrée de façon intermittente.

Les bisphosphonates possèdent une double activité, tant sur le plan quantitatif (accroissement transitoire de la masse osseuse) que sur le plan qualitatif (maintien de l'intégrité de la micro-architecture osseuse). Une étude récente montre que le traitement par bisphosphonate est associé à une réduction de 48 % de la proportion de femmes présentant de nouvelles fractures vertébrales. La famille thérapeutique des bisphosphonates est actuellement en plein développement. Quant à l'effet du fluor sur l'ostéof ormation, il reste très controversé et les doses à administrer nécessitent d'être bien définies.

Enfin, quelques facteurs de croissance, tels que les *Insulin-like Growth Factors* (IGF), le *Transforming Growth Factor β* (TGF β) et les *Bone Morphogenic Proteins* (BMP), qui stimulent la formation osseuse, pourraient constituer une autre voie thérapeutique. Leur utilisation est cependant délicate, du fait de leur demi-vie courte, de leur coût de production élevé, de leur manque de spécificité d'action et de leurs effets indésirables. A l'heure actuelle, leur efficacité en traitement systémique n'ayant pas été testée, ils sont exclusivement utilisés en application locale pour le traitement des fractures et la fixation des prothèses.

En résumé, le traitement hormonal substitutif est à l'heure actuelle la seule thérapeutique reconnue pour la prévention de l'ostéoporose chez la femme. Les traitements de l'ostéoporose tels que le calcium, la vitamine D et les bisphosphonates permettent avec des efficacités variables de prévenir l'apparition de fractures.

Une stratégie de prévention adaptée à l'évolution du capital osseux

Une stratégie de prévention de l'ostéoporose doit prendre en compte l'évolution de la masse osseuse au cours de la vie.

L'acquisition du pic de masse osseuse est fortement dépendante des facteurs génétiques, sur lesquels il n'est pas possible d'intervenir à l'heure actuelle. La prévention à cette période ne peut donc concerner que des facteurs qui n'auront qu'une influence modeste sur la masse osseuse (nutrition, apport en calcium, exercice physique...). Cependant, un régime alimentaire fortement carencé en calcium peut avoir un effet négatif sur l'acquisition du capital osseux. De ce point de vue, certains enfants et adolescents, en particulier en France, ont un apport alimentaire en calcium extrêmement bas, voire une carence. S'il est difficile de définir la quantité idéale à absorber quotidiennement, l'apport journalier en calcium alimentaire devrait s'élever au minimum à 700 mg. Plusieurs études ont

montré qu'un apport supplémentaire en calcium à la puberté induisait une augmentation de la densité minérale osseuse en différents sites.

La perte osseuse pendant l'âge adulte (20 à 50 ans) reste très faible. Il demeure cependant nécessaire d'effectuer une prévention pour le maintien de ce capital osseux, en identifiant les femmes ayant une carence œstrogénique. Au cours de la grossesse et de l'allaitement, l'apport alimentaire en calcium doit être « suffisant » pour compenser les besoins supplémentaires.

En post-ménopause immédiate, le traitement préventif de la perte osseuse et de l'ostéoporose est le traitement hormonal substitutif. Ce traitement doit être instauré le plus rapidement possible après la ménopause et se poursuivre pendant plusieurs années. Les recommandations habituelles fixent la limite à au moins 7 ans et proposent de le maintenir le plus longtemps possible. Toutefois, il n'y a pas à l'heure actuelle de données disponibles sur les effets de la poursuite du traitement hormonal substitutif (THS) sur une très longue période (vingt ans et au-delà). Les divers travaux de modélisation économique disponibles, visant à établir la balance coût-utilité de stratégies d'administration du THS, suggèrent que cette balance est positive pour les femmes qui souffrent des symptômes de la ménopause et qui perçoivent favorablement leur atténuation. Pour les femmes asymptomatiques, les balances coût-efficacité ou coût-utilité restent positives bien que plus nuancées. Sur le plan de la diffusion actuelle du THS, les données disponibles permettent d'évaluer à 30 % la proportion de femmes françaises en post-ménopause ayant recours au THS. Parmi ces femmes, 10 à 15 % ne répondent pas au traitement et la moitié l'abandonne, souvent à la suite de la disparition des symptômes climatiques. Les femmes observantes sont celles qui ont été le mieux informées du risque d'ostéoporose. Pour une meilleure prévention de l'ostéoporose à partir de la ménopause, il apparaît nécessaire d'informer les femmes, mais également les médecins généralistes, du rôle du THS comme thérapeutique préventive de la perte osseuse.

Entre 60 et 65 ans, soit 10 ans environ après la ménopause, l'utilité du THS persiste, pour prévenir la perte osseuse. Des études portant sur des femmes de 65 ans présentant une ostéoporose avec fracture vertébrale montrent que la mise sous THS entraîne une augmentation de la masse osseuse qui peut atteindre 4 à 6 % au bout de deux ans de traitement. Selon les données actuelles, la fréquence de l'ostéoporose est de 10 % à 60 ans, de 20 % à 65 ans et atteint 40 % à 75 ans. Un dépistage systématique effectué à 65 ans aboutirait ainsi à repérer un pourcentage important de femmes présentant une ostéoporose. La période de post-ménopause tardive pourrait donc constituer le moment privilégié pour un dépistage de l'ostéoporose devant déboucher sur une prise en charge médicale.

Au-delà de 70 ans, il est encore possible de prévenir la survenue de fractures de l'extrémité supérieure du fémur en agissant au niveau de la fragilité osseuse et du risque de chute. Les données de l'étude française PICAROS, en cours d'analyse, indiquent une fréquence de fractures beaucoup plus élevée chez les sujets vivant en institution, avec toutefois un excès de risque qui décroît avec l'âge : les sujets institutionnalisés avant 60 ans ont 15 fois plus de risque de fractures que les sujets non institutionnalisés du même âge ; ce risque demeure 2 fois plus élevé chez les personnes de plus de 80 ans. L'administration de l'association calcium-vitamine D pratiquée chez la femme âgée vivant en institution diminue à la fois la perte osseuse et l'incidence des fractures. Un bilan clinique comprenant la mesure des troubles de la vision, de la tension posturale et de la force musculaire ainsi qu'un contrôle des prises médicamenteuses devraient conduire à mieux maîtriser les risques de chute. Enfin des actions préventives peuvent également être menées de manière ponctuelle, telle que par exemple la rééducation de l'omission vestibulaire après une période d'alitement prolongée. Après fracture, une supplémentation en calcium, protéines et nutriments énergétiques présente chez la personne âgée un effet bénéfique, en termes de morbidité et de mortalité.

En résumé, la mise en place d'une stratégie de prévention de l'ostéoporose et des fractures nécessite de distinguer les périodes du cycle de vie du squelette et de prendre en considération les facteurs de risques spécifiques rencontrés à ces différents âges.

Constats

Le groupe d'experts souhaite souligner un certain nombre de points représentatifs de la réflexion menée.

- L'ostéoporose représente un véritable problème de santé publique. Son incidence est en augmentation : en France, le nombre annuel de fractures de l'extrémité supérieure du fémur est estimé actuellement à 50 000. Ce nombre devrait plus que doubler d'ici à 2050.
- L'ostéoporose et ses complications (fracture de l'extrémité supérieure du fémur, des vertèbres et du poignet) touchent majoritairement les femmes, du fait de la perte osseuse liée à la ménopause et de leur espérance de vie plus grande. Ainsi, 75 % des sujets de plus de 65 ans ayant une fracture du fémur sont des femmes.
- Les fractures ostéoporotiques sont souvent à l'origine de transformations importantes des conditions et habitudes de vie, et d'une entrée en dépendance, voire d'un risque vital, pour les sujets les plus âgés, notamment en cas de fracture de l'extrémité supérieure du fémur.
- Les estimations des coûts médicaux directs engendrés par les fractures ostéoporotiques n'ont été jusqu'ici que très partielles. Le montant annuel des frais d'hospitalisation en court séjour occasionnés par des fractures de l'extrémité supérieure du fémur et du poignet s'élève, en France, à environ quatre milliards de francs, ce qui est probablement sous-estimé.
- Les études épidémiologiques mettent en évidence une corrélation significative entre une faible masse osseuse et la survenue de fracture. L'absorptiométrie par rayons X (DXA) est actuellement la technique de mesure de la masse osseuse la plus reproductible. Les résultats récents sur l'appréciation de la fragilité osseuse par les ultrasons appliqués au calcaneum montrent que leur valeur prédictive pourrait être aussi bonne que celle de l'absorptiométrie par rayons X, pour un coût vraisemblablement plus faible et une plus grande facilité d'emploi. L'appréciation de la résorption osseuse par dosage de marqueurs biochimiques urinaires (pyridinoline et ses dérivés) semble un bon moyen de dépistage en complément des méthodes physiques.
- L'ostéoporose est une pathologie d'origine multifactorielle étroitement liée au cycle de vie du squelette caractérisé par une période d'acquisition osseuse suivie d'une période de stabilisation du capital osseux. A partir de la ménopause commence une période de perte osseuse.
- Trois types de facteurs, facteurs génétiques, statut hormonal et facteurs environnementaux, sont diversement impliqués aux différents âges de la vie.
- L'acquisition du capital osseux pendant l'enfance et l'adolescence est prédéterminée par des facteurs génétiques, alors qu'aucun déterminisme génétique n'a pu jusqu'ici être démontré dans la perte osseuse.

- Même si les facteurs génétiques sont déterminants, la constitution du capital osseux pendant l'enfance et l'adolescence nécessite un apport suffisant en calcium et vitamine D.
- La carence œstrogénique est la cause principale de la perte osseuse chez la femme. Le traitement hormonal substitutif (THS), constitué d'œstrogènes et de progestatifs, est aujourd'hui le seul traitement préventif de l'ostéoporose.
- Le moment privilégié pour la prévention de l'ostéoporose chez la femme est la période de la ménopause, pendant laquelle la perte osseuse s'accélère de façon sensible en raison de la diminution puis de la suppression de la sécrétion œstrogénique. A distance de la ménopause, le THS demeure efficace sur le maintien de la masse osseuse, quelle que soit la voie d'administration.
- La durée optimale du traitement par le THS n'est pas établie avec précision, mais une période d'au moins sept à dix ans semble nécessaire pour prévenir durablement l'ostéoporose.
- En France, à l'heure actuelle, sur 3 millions de femmes âgées de 50 à 60 ans, 30 % ont recours au traitement hormonal substitutif.
- La relation entre la survenue d'un cancer du sein et l'utilisation du THS reste encore très débattue. Si le THS n'augmente pas le risque de cancer du sein à court terme, il pourrait exister une petite élévation du risque au-delà de dix ans de traitement (risque relatif variant de 1,06 à 1,3 selon les études). Le risque de cancer de l'endomètre est aujourd'hui négligeable, du fait de l'association actuelle de progestatifs aux œstrogènes.
- De nouvelles thérapeutiques de l'ostéoporose sont en cours d'évaluation. Les bisphosphonates, dont certaines formes sont commercialisées dans différents pays, ciblent spécifiquement le tissu osseux et ont déjà montré une efficacité sur la réduction de fractures. Les « anti-œstrogènes » (agonistes partiels des œstrogènes) possèdent quant à eux des propriétés protectrices de l'os et présentent l'avantage sur les œstrogènes de n'avoir aucune action défavorable en termes de cancer du sein et de l'endomètre. Il est cependant encore trop tôt pour pouvoir identifier d'autres types de risques associés à l'utilisation de ces molécules.
- Chez la femme âgée, des facteurs nutritionnels et environnementaux se surajoutent à l'état de carence œstrogénique et deviennent décisifs dans la survenue de fractures.
- Au-delà de 75-80 ans, le risque de chute et de fracture, en particulier de l'extrémité supérieure du fémur, devient un problème majeur. Des actions aussi diverses que l'aménagement de l'environnement, la correction des troubles sensoriels, la recommandation d'exercice physique ou le port de vêtements rembourrés protecteurs sont efficaces mais souvent difficiles à mettre en œuvre.

Recommandations

Le groupe d'experts recommande une attitude différenciée en fonction des différentes périodes de la vie, se traduisant par des propositions d'actions de prévention et de recherche relatives à chacune de ces périodes.

DANS LES PREMIÈRES DÉCENNIES DE LA VIE : VEILLER À UN APPORT EN CALCIUM ET VITAMINE D SUFFISANT

Pendant la période d'acquisition du capital osseux, les facteurs génétiques prédominent. Cependant, les facteurs nutritionnels, les seuls à pouvoir être modulés, gardent toute leur importance. La constitution du capital osseux, pendant l'enfance et l'adolescence, nécessite une alimentation diversifiée et équilibrée, avec un apport en calcium et en vitamine D suffisant, en particulier à la période pré-pubertaire. De même, l'exercice physique pratiqué sans excès a une influence positive sur la constitution du capital osseux. En général, l'activité des enfants et des adolescents en France peut être considérée comme satisfaisante.

Au cours de la grossesse et de l'allaitement, une alimentation plus riche en calcium et vitamine D est nécessaire du fait des besoins de l'enfant, mais une supplémentation n'est qu'exceptionnellement indispensable.

En termes de recherche

• Explorer les mécanismes en cause dans le déterminisme génétique de la masse osseuse

Si l'on sait depuis longtemps que les facteurs génétiques sont prépondérants dans la constitution du pic de masse osseuse, les mécanismes qui sous-tendent ce déterminisme restent inconnus.

La constitution et le maintien de la masse osseuse résultent d'interactions complexes entre les cellules (ostéoclastiques) responsables de la résorption et les cellules (ostéoblastiques) responsables de la formation osseuse, dont les activités sont régulées par une multitude d'hormones systémiques, de cytokines et de facteurs de croissance locaux. De très nombreux gènes peuvent donc être impliqués au cours de ces processus. Même si ses implications fonctionnelles ne sont pas encore prouvées, un polymorphisme du gène du récepteur de la vitamine D a récemment été mis en évidence.

L'étude des polymorphismes et/ou des mutations dans des gènes des récepteurs nucléaires (stéroïdes, vitamine D) ou membranaires (calcitonine) constitue une approche moléculaire des mécanismes génétiques influençant la masse osseuse. Cette étude pourrait conduire à mieux cerner les populations devant bénéficier d'un dépistage précoce du risque de l'ostéoporose.

A LA PÉRIODE DE LA MÉNOPAUSE : PRENDRE EN COMPTE ACTIVEMENT LES CONSÉQUENCES POTENTIELLES DE LA CARENCE ŒSTROGÉNIQUE

Pendant la période adulte, la carence œstrogénique représente la cause principale de la perte osseuse. Cette carence, qui peut survenir de façon ponctuelle avant la ménopause, devient chronique à partir de la ménopause. Le seul traitement actuellement disponible et véritablement préventif de l'ostéoporose est le traitement hormonal substitutif (THS). A l'apparition de la ménopause (45-55 ans), les femmes doivent être informées du risque d'ostéoporose lié à la carence œstrogénique et des possibilités de prévention existantes. La réalisation systématique d'un dépistage de l'ostéoporose au moment de la ménopause n'apparaît pas aujourd'hui utile, étant donné la faible prévalence de l'ostéoporose à cet âge (5 %) et la possibilité de prescrire un THS pour le traitement des symptômes spécifiquement liés à la ménopause.

En termes de recherche

- **Évaluer l'adhésion des femmes aux traitements préventifs de l'ostéoporose au moment de la ménopause**

Le traitement préventif de l'ostéoporose sous la forme du traitement hormonal substitutif n'est actuellement suivi sur le long terme que par un nombre limité de femmes, alors que les avantages de ce traitement dépassent la prévention de l'ostéoporose. Étudier les comportements de santé et les modes de médicalisation des femmes au moment de la ménopause ainsi que les coûts qui y sont associés représente donc un préalable aux actions de santé publique à engager.

- **Rechercher de nouveaux inhibiteurs de la résorption osseuse**

L'avancée des connaissances sur le rôle des cytokines dans la régulation de la balance osseuse et leurs interactions avec les œstrogènes ouvre de nouvelles voies de recherche thérapeutiques, avec l'identification d'inhibiteurs spécifiques de cytokines, en particulier de l'interleukine 6 (IL6).

De nouveaux anti-œstrogènes agonistes partiels dérivés du tamoxifène, inhibant comme les œstrogènes l'expression des cytokines (IL6) et dépourvus d'effet prolifératif sur le tractus génital (sein et utérus), ou ayant même un effet antiprolifératif, sont en développement. La mise au point d'une série de nouvelles molécules d'anti-œstrogènes devrait permettre d'offrir aux femmes, à partir de la ménopause, un choix plus large de traitements préventifs de l'ostéoporose.

Les possibilités d'inhiber la fonction des pompes à protons, par exemple par des dérivés du stilbène, et de leur expression, par exemple par des anti-œstrogènes, méritent d'être étudiées.

- **Explorer les facteurs impliqués dans l'ostéof ormation**

La découverte sur les cellules osseuses de récepteurs pour les différentes hormones a considérablement modifié la compréhension des mécanismes

moléculaires du remodelage osseux. Élucider les régulations croisées entre les différents couples stéroïdes/récepteurs présents sur les cellules osseuses permettrait d'éviter les associations thérapeutiques antagonistes.

Des travaux sont nécessaires pour confirmer la fonction ostéoformatrice des progestagènes, et étudier leur influence sur les effets des œstrogènes. Le rôle des androgènes dans la régulation de la balance osseuse doit également être exploré.

DÈS LA SOIXANTAINE : ENGAGER UNE STRATÉGIE INTÉGRÉE DE DÉPISTAGE, DE PRÉVENTION ET DE TRAITEMENT À GRANDE ÉCHELLE

Le déséquilibre de la balance osseuse lié à la carence œstrogénique installée entraîne une perte osseuse de plus en plus importante. La prévalence de l'ostéoporose chez les femmes de 60 à 75 ans est élevée, puisqu'elle est estimée à 25 %. Une très grande majorité de ces femmes ne bénéficient pas et n'ont jamais bénéficié d'un traitement préventif de l'ostéoporose. Elles représentent ainsi une population particulièrement vulnérable, et apparaissent comme la cible privilégiée d'une stratégie de prévention des fractures ostéoporotiques.

Les femmes âgées de 60 à 75 ans peuvent être différenciées en trois groupes :

- Les femmes présentant en période post-ménopausique une fracture, quel qu'en soit le site, après une chute banale, doivent jusqu'à preuve du contraire être considérées comme présentant une ostéoporose.
- Les femmes présentant un antécédent familial de fractures de l'extrémité supérieure du fémur ou des vertèbres, et les femmes qui prennent (ou qui ont pris) un traitement susceptible d'augmenter la perte osseuse (corticoïdes...) sont à haut risque d'ostéoporose. Pour ces femmes, la mesure de la masse osseuse pourrait aider à décider d'un traitement éventuel.
- Les femmes ne présentant aucun facteur de risque apparent ou identifiable sont environ 2,3 millions sur une population de 3 millions de femmes de 60-75 ans. Dans ce groupe, environ 25 % des femmes sont déjà ostéoporotiques et 25 % le deviendront avant l'âge de 80 ans. C'est pour ce groupe de femmes qu'un dépistage de l'ostéoporose pourrait être envisagé, afin de prescrire aux femmes ayant une masse osseuse diminuée un traitement de l'ostéoporose préventif des fractures (THS, bisphosphonates...). Ce dépistage aurait un rendement élevé compte tenu de la prévalence de l'ostéoporose dans ce groupe (25 %). De plus, cette période de la vie se situant statistiquement à l'âge des fractures vertébrales et proche de celui de la survenue de fractures de l'extrémité supérieure du fémur, on peut espérer une bonne adhésion aux traitements préventifs.

En termes de recherche

• **Étudier la faisabilité d'un dépistage de l'ostéoporose chez les femmes asymptomatiques**

La mise en place d'un dépistage systématique de l'ostéoporose chez les femmes de 60 à 75 ans asymptomatiques nécessiterait au préalable la réalisation d'une étude pour évaluer les avantages, inconvénients et coûts d'un tel programme. Cette étude peut-être de type expérimental dans une zone pilote ou sur des échantillons restreints de patientes. Parmi les méthodes de dépistage disponibles (absorptiométrie par rayons X, ultrasons, marqueurs osseux), il faudrait définir la (ou les) combinaison(s) permettant d'obtenir la meilleure prédiction de fractures.

• **Évaluer et comparer l'effet à long terme de différentes stratégies médicamenteuses et de supplémentation**

Une stratégie de prévention des fractures ostéoporotiques peut s'appuyer sur deux grands types de thérapeutiques, celles qui luttent contre la perte osseuse et celles qui augmentent le contenu minéral osseux. Utilisé comme thérapeutique de l'ostéoporose ou comme traitement préventif, le THS conserve tout son intérêt entre 60 et 75 ans par son effet positif sur la masse osseuse, comme l'ont démontré plusieurs essais randomisés. Des traitements de l'ostéoporose à visée spécifiquement osseuse (bisphosphonates et anti-œstrogènes) qui arrivent ou sont déjà arrivés en phase clinique pourraient être particulièrement indiqués pour cette population. Évaluer et comparer l'effet préventif à long terme de ces différents médicaments et de certaines supplémentations (vitamine D, calcium) devrait permettre de mieux adapter les thérapeutiques aux différentes catégories de femmes de 60-75 ans.

DANS LE GRAND ÂGE : AUGMENTER LES APPORTS EN CALCIUM ET VITAMINE D ET LUTTER CONTRE LES FACTEURS DE RISQUE DE CHUTE

Chez les femmes de plus de 75 ans qui, pour moitié, sont ostéoporotiques, la prévention des fractures reste envisageable. Il est encore possible d'avoir une action sur la perte osseuse qui, à cet âge, est en partie due à un déficit en calcium et en vitamine D. Ce déficit est particulièrement marqué chez les personnes âgées vivant en institution ou confinées à domicile, pour lesquelles il est justifié de recommander une supplémentation en calcium et en vitamine D. Pour les personnes âgées conservant une certaine autonomie, cette supplémentation pourrait s'intégrer dans un ensemble de conseils visant à améliorer leur nutrition souvent déficiente et déséquilibrée.

Chez les personnes les plus âgées, la prévention ne peut pas viser uniquement le maintien de la masse osseuse. En effet, les facteurs de chute sont aussi importants que les facteurs osseux dans la genèse des fractures. La prévention des fractures à cet âge doit faire partie de la prise en charge

globale de la santé des personnes âgées. Dans cette perspective, des actions visant à dépister et à corriger les troubles de la vue, de l'audition et de l'équilibre, et à limiter la polymédication devraient être mises en place, pour prévenir la survenue de chutes mais également améliorer la qualité de vie.

En termes de recherche

- **Évaluer les programmes d'exercices physiques et d'amélioration de l'équilibre sur des effectifs importants**

La stratégie préventive globale des fractures ostéoporotiques chez la personne âgée de plus de 75 ans intègre la prévention des chutes. L'entraînement physique des personnes âgées apparaît comme l'une des composantes de cette prévention sans que, pour le moment, les données issues des différentes études soient totalement convaincantes. Une recommandation est donc d'étendre les programmes d'exercice physique et d'amélioration de l'équilibre déjà mis en œuvre en respectant une méthodologie rigoureuse pour pouvoir en apprécier la faisabilité, l'efficacité et le coût.

- **Déterminer les facteurs de risque de l'ostéoporose masculine**

Les stratégies de prévention concernent presque exclusivement les femmes, en raison de la perte osseuse liée à la carence œstrogénique. Il semble cependant que les hommes, à partir de 75 ans, puissent être touchés en proportion sensiblement égale, par cette pathologie. Déterminer les facteurs de risque de l'ostéoporose masculine permettrait d'envisager une prévention adaptée.

Ostéoporose

Stratégies de prévention
et de traitement

Maladie osseuse la plus répandue dans le monde, l'ostéoporose est une des principales pathologies liées au vieillissement, concernant plus particulièrement la femme dès la ménopause. Caractérisée par une perte osseuse entraînant une fragilité des os, cette pathologie reste souvent silencieuse jusqu'à la survenue d'une fracture (poignet, extrémité supérieure du fémur) ou d'un tassement vertébral. L'ostéoporose représente un problème majeur de santé avec des coûts médicaux et sociaux importants et une diminution de la qualité de vie des personnes victimes de fractures.

Quelle est donc la cause de cette perte osseuse ? L'os est un tissu dynamique, en perpétuel remaniement tout au long de la vie : résorption et formation, les deux aspects du remodelage osseux, s'équilibrent sous la dépendance de facteurs hormonaux. Ainsi, après 50 ans, la carence œstrogénique qui apparaît chez la femme déséquilibre la balance osseuse en faveur de la résorption. Au fil du temps, la fragilité osseuse devient le facteur de risque déterminant des fractures ostéoporotiques.

Comment lutter contre cette perte osseuse et ses conséquences ? Pendant l'enfance et l'adolescence, peut-on agir sur l'acquisition du "capital" osseux par un apport supplémentaire en calcium, alors que ce capital est fortement déterminé génétiquement ? Le traitement hormonal substitutif administré en prévention de l'ostéoporose peut-il être pris sur une longue période, sans risque ? Quelles sont les méthodes actuellement disponibles pour diagnostiquer l'ostéoporose ? Pour quelle(s) population(s) peut-on envisager un dépistage ? En cas d'ostéoporose diagnostiquée, quels sont les différents traitements (traitement hormonal substitutif, bisphosphonates, calcitonine...) ? Pour les personnes les plus âgées, quelle est la place des carences nutritives et des facteurs de risque de chutes dans la survenue de fractures ?

Un groupe pluridisciplinaire d'experts, réunis par l'INSERM à la demande du ministère en charge de la Santé – Direction Générale de la Santé, a analysé et synthétisé les données de la littérature concernant les aspects biologiques, cliniques et épidémiologiques de cette affection. Il propose des actions de prévention pour chacune des périodes de la vie des femmes. Les femmes de 60-75 ans, qui n'ont bénéficié d'aucun traitement préventif jusqu'à maintenant, devraient plus particulièrement faire l'objet d'un programme spécifique de prise en charge afin de réduire l'incidence de l'ostéoporose et de ses conséquences fracturaires.

200 F

ISBN 2-85598-676-1

ISSN 1264-1782

